

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

НЕЙРО

В НОМЕРЕ:

Т Р А Н З И Т О Р Н А Я
Г Л О Б А Л Ь Н А Я А М Н Е З И Я
Д И А Г Н О С Т И К А
Б О Л Е З Н И А Л Ь Ц Г Е Й М Е Р А
С И С П О Л Ь З О В А Н И Е М
Б И О Л О Г И Ч Е С К И Х М А Р К Е Р О В
П Р И С И Н Д Р О М Е З А Д Н Е Й
К О Р К О В О Й А Т Р О Ф И И
А Ф Ф Е К Т И В Н Ы Е Р А С С Т Р О Й С Т В А
У П А Ц И Е Н Т О В С Э П И Л Е П С И Е Й:
П Е Р В И Ч Н Ы Й П Р О Ц Е С С
И Л И С Л Е Д С Т В И Е
П А Р О К С И З М А Л Ь Н О Й А К Т И В Н О С Т И ?
Р Е Ф Р А К Т Е Р Н А Я М И Г Р Е Н Ь
Б О Л Е З Н Ъ А Л Ь Ц Г Е Й М Е Р А:
Д И А Г Н О С Т И К А И Л Е Ч Е Н И Е,
О Ш И Б К И П Р И В Е Д Е Н И И П А Ц И Е Н Т О В

2

2024, ТОМ 16, №2

ИМА ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

<http://nnp.ima-press.net>

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

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. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

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. Viasov, 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

2024, том 16, № 2

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.

2024;16(2):1–107.

Подписано в печать 15.04.2024.

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/

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А., Дёмин Д.А., Кайлева Н.А., Мехряков С.А., Крапивин С.В.

Транзиторная глобальная амнезия. 4

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Воскресенская О.Н.

Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза. 14

Пёхова Я.Г., Мартынов М.Ю., Беляева И.А., Рябов А.С., Вершинин А.А., Бойко А.Н.

Влияние реабилитации на независимость в повседневной жизни, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза 19

Пизов Н.А., Баранова Н.С.

Лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта 26

Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А.

Эффективность противопаркинсонической терапии в коррекции тремора по данным треморографии 34

Волченкова Т.В., Котов С.В., Исакова Е.В., Сутормин М.В., Патрин Э.В., Гегенава Б.Б., Мартынович М.Н., Рудакова И.Г., Сметана Л.В., Борисова В.А., Белкина С.В.

Применение тромбоаспирации и комбинированной терапии у больных с ишемическим инсультом в реальной клинической практике. 41

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

Гришина Д.А., Хаялиева Н.А., Гринюк В.В., Тюрина А.Ю.

Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии 47

О Б З О Р Ы

Осичкина А.О., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Шова Н.И., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.

Аффективные расстройства у пациентов с эпилепсией: первичный процесс или следствие пароксизмальной активности? 54

Хатькова С.Е., Гильвег А.С.

Моделирование отдаленных результатов и риска смерти у пациентов с постинсультной спастичностью при проведении инъекций абоботулоксина в структуре реабилитации 60

Николенко В.Н., Осадчий А.С., Лобанова А.К., Исакова Т.А., Жаров Н.А., Жарова Н.В.

Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований 69

Табеева Г.Р., Косивцова О.В., Ковальчук Н.А., Орлюк Т.А.

Рефрактерная мигрень 76

Бутранова О.И., Зырянов С.К.

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога 87

Парфенов В.А., Гришина Д.А., Тюрина А.Ю.

Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов 95

Пташников Д.А., Волков И.В., Лим Е.Н., Норматов С.Г., Чан Су Ли

Интервенционные методы диагностики и лечения дискогенной и скелетно-мышечной поясничной боли 101

C O N T E N T S

LECTURE

Kulesh A.A., Demin D.A., Kayleva N.A., Mekhryakov S.A., Krapivin S.V.

Transient global amnesia	4
------------------------------------	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Voskresenskaya O.N.

The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis	14
--	----

Pekhova Ya.G., Martynov M.Yu., Belayeva I.A., Ryabov A.S., Vershinin A.A., Boiko A.N.

Effects of rehabilitation on functional independence in daily life, exercise tolerance and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	19
--	----

Pizov N.A., Baranova N.S.

Laboratory indicators of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different subtypes of ischemic stroke	26
--	----

Bogacheva V.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A.

Efficacy of antiparkinsonian therapy in tremor correction according to tremorography	34
--	----

Volchenkova T.V., Kotov S.V., Isakova E.V., Sutormin M.V., Patrin E.V., Gegenava B.B.,

Martynovich M.N., Rudakova I.G., Smetana L.V., Borisova V.A., Belkina S.V.

The use of thromboaspiration and combined treatment in patients with ischemic stroke in real-life clinical practice.	41
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Grishina D.A., Khayaliev N.A., Grinyuk V.V., Tyurina A.Yu.

Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy	47
--	----

REVIEWS

Osichkina A.O., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Shova N.I., Mikhailov V.A., Mazo G.E.

Affective disorders in patients with epilepsy: primary process or consequence of paroxysmal activity?	54
---	----

Khatkova S.E., Gilweg A.S.

Modelling long-term outcomes and mortality risk in patients with post-stroke spasticity during abobotulinum toxin injections as part of rehabilitation	60
--	----

Nikolenko V.N., Osadchiy A.S., Lobanova A.K., Isakova T.A., Zharov N.A., Zharova N.V.

Functional anatomy of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies	69
---	----

Tabeeva G.R., Kosivtsova O.V., Kovalchuk N.A., Orlyuk T.A.

Refractory migraine	76
-------------------------------	----

Butranova O.I., Zyryanov S.K.

Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective	87
---	----

Parfenov V.A., Grishina D.A., Tyurina A.Yu.

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management	95
--	----

Ptashnikov D.A., Volkov I.V., Lim E.N., Normatov S.G., Chan Su Lee

Interventional diagnosis and treatment methods of discogenic and musculoskeletal low back pain	101
--	-----

Транзиторная глобальная амнезия



Кулеш А.А.¹, Дёмин Д.А.², Кайлева Н.А.³, Мехряков С.А.³, Крапивин С.В.³

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань; ³ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №4», Пермь
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роца, 4; ³Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) является доброкачественным стресс-индуцированным неврологическим синдромом, связанным с обратимой дисфункцией гиппокампа и проявляющимся изолированной преимущественно антероградной амнезией. В силу невозможности постановки окончательного диагноза ТГА при поступлении пациента в стационар, первично состояние должно трактоваться как острое нарушение мозгового кровообращения, что подразумевает обязательное выполнение нейровизуализации и решение вопроса о тромболитике в соответствии с общими принципами. При сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие предрасполагающих состояний и триггеров: мигрени, хронического и острого стресса, физической нагрузки, резкого изменения температуры, маневра Вальсальвы, коитуса, медицинских вмешательств. При отсутствии регресса амнезии в течение суток необходимо проведение дифференциальной диагностики с инсультом, энцефалопатией Вернике–Корсакова, лимбическим энцефалитом, интоксикациями и психогенной (диссоциативной) амнезией. При регрессе симптомов в течение суток и соблюдении классических диагностических критериев на 2–4-й день проводится магнитно-резонансная томография головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме с целью обнаружения точечных зон ограничения диффузии в гиппокампе. При визуализации данных очагов и наличии типичного анамнеза возможна постановка диагноза ТГА, при отсутствии очагов диагноз носит вероятный характер. При отсутствии очагов и нетипичном анамнезе ТГА необходима дифференциация с транзиторной эпилептической или диссоциативной амнезией, а также транзиторной ишемической атакой.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия; гиппокамп; диффузия; стресс.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дёмин ДА, Кайлева НА, Мехряков СА, Крапивин СВ. Транзиторная глобальная амнезия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-4-13

Transient global amnesia

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.², Kayleva N.A.³, Mekhryakov S.A.³, Krapivin S.V.³

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan; ³City Clinical Hospital Four, Perm
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Roshka St., Astrakhan 414011, Russia; ³2, KIM St., Perm 614107, Russia

Transient global amnesia (TGA) is a benign, stress-induced neurological syndrome associated with reversible hippocampal dysfunction that manifests as isolated, predominantly anterograde amnesia. Since it is impossible to make a definitive diagnosis of TGA when the patient is admitted to hospital, the primary condition should be interpreted as an acute cerebrovascular accident, which implies a mandatory neuroimaging examination and clarification of the question of thrombolysis according to general principles. When taking a medical history, attention should be paid to the presence of predisposing conditions and triggers: migraine, chronic and acute stress, physical activity, sudden changes in temperature, Valsalva maneuver, coitus, medical procedures. If amnesia does not resolve within 24 hours, a differential diagnosis with stroke, Wernicke–Korsakoff encephalopathy, limbic encephalitis, intoxication and psychogenic (dissociative) amnesia is required. If the symptoms resolve within 24 hours and the classic diagnostic criteria are met, magnetic resonance imaging of the brain in diffusion-weighted mode is performed on days 2 to 4 in order to detect pinpoint zones of diffusion restriction in the hippocampus. If these lesions are visible and a typical medical history is available, the diagnosis of TGA can be made; if no lesions are present, the diagnosis is probable. In the absence of lesions and an atypical history of TGA, differentiation from transient epileptic or dissociative amnesia and transient ischemic attack is required.

Keywords: transient global amnesia; hippocampus; diffusion; stress.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Demin DA, Kayleva NA, Mekhryakov SA, Krapivin SV. Transient global amnesia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):4–13. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-4-13

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) представляет собой клинический синдром, который характеризуется внезапным развитием выраженной антероградной амнезии

и менее значимой ретроградной амнезии, длится до 24 ч и не сопровождается иным очаговым неврологическим дефицитом [1–4].

Первый случай транзиторной амнезии, похожей по описанию на ТГА, датируется 1909 г., а в 1956 г. М.В. Bender описал синдром изолированной спутанности с амнезией [5]. Современное представление о синдроме сложилось к 1958 г., когда С.М. Fisher и R.D. Adams описали серию из 17 пациентов и предложили термин «транзиторная глобальная амнезия», а также первые диагностические критерии (цит. по [6]).

В основе синдрома ТГА лежит дисфункция гиппокампа (рис. 1) [7–9].

Эпидемиология

Частота встречаемости ТГА составляет 3–8 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Недавнее исследование, проведенное в Финляндии, продемонстрировало более высокий показатель: 14 случаев на 100 тыс. населения в год [10]. Средний возраст пациентов – 65 лет (от 50 до 70 лет). ТГА не описана у пациентов моложе 30 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [11, 12].

Патогенез

При ТГА страдает только эпизодическая память, которая входит в состав декларативной, а та, в свою очередь, – в структуру долгосрочной памяти. Эпизодическая память подразумевает способность вспоминать персональный опыт и конкретные события, оформленные в личном временном и пространственном контексте, и обеспечивается функционированием гиппокампа, медиальных отделов височной доли и неокортекса [13]. Развитие антероградной амнезии связано с нарушением хранения и кодирования информации, ретроградной амнезии – с трудностями извлечения информации из эпизодической памяти [2]. В основе развития ТГА лежит транзиторное нарушение формирования эпизодической памяти, связанное с метаболическим стрессом в регионе СА1 (см. рис. 1, б), который играет критическую роль в консолидации памяти и является наиболее уязвимым отделом гиппокампа [14]. Не существует единого представления о причинах транзиторной дисфункции гиппокампа, однако разрабатываются ряд теорий, большинство из которых имеют гиппокампоцентрический характер [2] (табл. 1).

Краткий обзор теорий патогенеза ТГА позволяет предположить, что сетевая дисфункция, лежащая в основе амнезии, может развиваться только при сочетании нескольких факторов,

т. е. является исключительным событием. Так, роль венозного фактора актуализируется только при его сочетании с другими триггерами, и невозможно спровоцировать рецидив ТГА управляемым маневром Вальсальвы даже у тех пациентов, у которых данный триггер имел место в патогенезе [36].

Клиническая картина

В момент приступа пациент с ТГА не может восстановить события ближайших часов или дней, спутан в месте и времени, часто выглядит растерянным и обеспокоенным. При этом он доступен нормальному речевому контакту, ориентирован в своей личности, узнает родственников

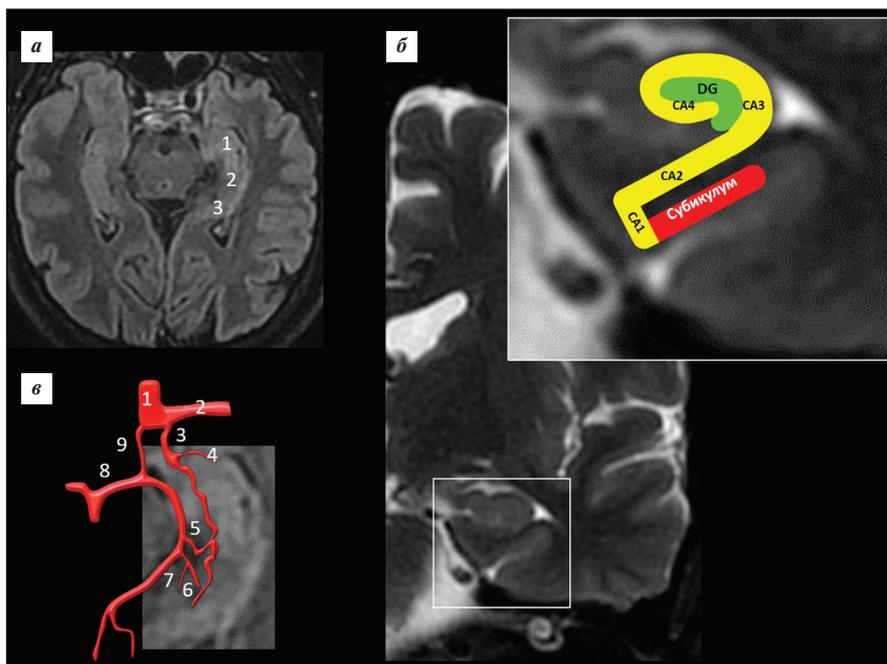


Рис. 1. Анатомия и васкуляризация гиппокампа.

Гиппокамп подразделяется (а) на головку (1), тело (2) и хвост (3). Собственно гиппокамп (*Hippocampus proper*) состоит из четырех частей: *cornu ammonis 1* (CA1), CA2, CA3 и CA4 (б). Гиппокамп кровоснабжается ветвями задней мозговой и передней ворсинчатой артерий, от которых отходят глубинные внутригиппокампальные артерии (в): 1 – внутренняя сонная артерия, 2 – средняя мозговая артерия, 3 – передняя ворсинчатая артерия, 4 – передняя гиппокампальная артерия, 5 – средняя гиппокампальная артерия, 6 – заднелатеральная ворсинчатая артерия, 7 – задняя гиппокампальная артерия, 8 – задняя мозговая артерия, 9 – задняя соединительная артерия. Венозный дренаж от гиппокампа осуществляется в вену Розенталя, которая в свою очередь впадает в вену Галена. DG – зубчатая извилина

Fig. 1. Anatomy and vascularisation of the hippocampus.

The hippocampus is divided (a) into: head (1), body (2) and tail (3). Hippocampus proper consists of four parts: Cornu ammonis 1 (CA1), CA2, CA3 and CA4 (b). The hippocampus is supplied with blood by the branches of the posterior cerebral artery and the anterior choroidal artery, from which the deep intrahippocampal arteries branch off (c): 1 – internal carotid artery, 2 – middle cerebral artery, 3 – anterior choroidal artery, 4 – anterior hippocampal artery, 5 – middle hippocampal artery, 6 – posterolateral choroidal artery, 7 – posterior hippocampal artery, 8 – posterior cerebral artery, 9 – posterior communicating artery. The venous outflow from the hippocampus is via the Rosenthal vein, which in turn flows into the vein of Galen. DG – gyrus dentatus

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Таблица 1. Теории патогенеза ТГА [11, 15–35]
Table 1. Theories on the pathogenesis of TGA [11, 15–35]

Теория и ее суть	Основные аргументы за	Основные аргументы против
Артериальной ишемии (вследствие эмболии и/или гипоперфузии нарушается кровоснабжение гиппокампа)	Пожилые возраст пациентов; у 4 из 5 пациентов с ТГА имеется ООО; ТГА провоцируется церебральной ангиографией; описано сочетание ТГА и СОЦВ	У пациентов с ТГА меньше ССФР, чем при ТИА; связь ТГА с ЦМА не доказана; ТГА не повышает риск ОНМК; точечные зоны ограничения диффузии в СА1 не соответствуют кровоснабжению гиппокампа, возникают отсрочено и являются обратимыми
Венозной ишемии (нарушение венозного оттока от гиппокампов вследствие ретроградного кровотока по внутренним яремным венам при маневре Вальсальвы приводит к их ишемии)	Несостоятельность клапана внутренней яремной вены у 4 из 5 пациентов; чаще встречается гипоплазия поперечного синуса; описана ТГА на фоне тромбоза внутренней яремной вены	Низкая частота рецидивов; нет связи с ЦВТ; исследования с применением ТКДГ и МРА не подтверждают наличие внутричерепного нарушения венозной гемодинамики
Мигренозная (корковая распространяющаяся депрессия приводит к дисфункции гиппокампа)	Мигрень повышает риск ТГА в 2,5–6 раз	ТГА встречается реже мигрени; разница в возрасте
Стрессовая (ТГА – стресс-индуцированное состояние; СА1 чувствителен к метаболическому стрессу; воздействие эмоционального и/или поведенческого стрессора приводит к усилению NMDA-зависимого входа Ca^{2+} в нейроны СА1, что вызывает цитотоксический отек)	Провоцируется физическим или эмоциональным стрессом; пациенты с ТГА отличаются повышенной тревожностью и хуже справляются со стрессом; описаны случаи сочетания ТГА и кардиомиопатии такоубо; показано повышение секреции кортизола во время эпизода ТГА	Низкая частота рецидивов
Сетевая (ТГА – сетевое заболевание, возникающее вследствие нарушения структурной и/или функциональной связанности различных отделов гиппокампа между собой, с лимбической системой или более обширными зонами головного мозга)	Исследования с применением КТП, ПЭТ, ДТИ и фМРТ указывают на глобальные сетевые изменения при ТГА	Сетевая дисфункция может реализоваться только при воздействии триггеров

Примечание. ООО – открытое овальное окно; СОЦВ – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЦМА – церебральная микроангиопатия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЦВТ – церебральная венозная тромбоз; ТКДГ – транскраниальная доплерография; МРА – магнитно-резонансная ангиография; КТП – компьютерно-томографическая перфузия; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ДТИ – диффузионно-тензорное изображение; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография.

и не теряет приобретенные навыки. Пациент не осознает дефицита памяти. Срок хранения новой информации при ТГА ограничен 30–180 с, поэтому за пределами данного периода пациент воспринимает ситуацию как новую и задает прежние вопросы [1, 2, 37]. Помимо нарушения эпизодической памяти, может несколько страдать семантическая память, что проявляется в снижении семантической беглости [38]. Средняя длительность эпизода антероградной амнезии составляет 6–8 ч, хотя нередко наблюдаются эпизоды менее 1 ч. Память на события данного периода не восстанавливается, тогда как ретроградная амнезия регрессирует [39].

При ТГА не наблюдается других (очаговых) неврологических симптомов, при этом возможно развитие нефокальных нарушений (головная боль, головокружение, тошнота и пр.) [40].

У 85% пациентов имеются провоцирующие факторы, к которым относятся эмоциональный стресс (межличностный конфликт, известие о смерти, тяжелый рабочий день), физическая нагрузка (включая рутинную), острая боль, контакт с водой и/или изменение температуры (ванна, душ, плавание), половой акт, а также активность, ассоциированная с маневром Вальсальвы [10, 12, 37]. Эмоциональный триггер более характерен для жен-

щин, триггер в виде физической нагрузки – для мужчин [41]. Среди медицинских процедур с ТГА наиболее часто связаны церебральная ангиография, коронарография и общая анестезия [42]. ТГА также может провоцироваться острыми сосудистыми (инсульт, СОЦВ, субарахноидальное кровоизлияние) и несосудистыми (мигрень, периферическое головокружение) заболеваниями или сопровождать их [43]. Связь ТГА и СОЦВ представляется наиболее интригующей, так как данные состояния имеют сходные триггеры и характеризуются обратимостью симптомов (за исключением тяжелых случаев СОЦВ), а также запаздыванием изменений при визуализации (зоны ограничения диффузии при ТГА; инфаркты и мультифокальная сегментарная вазоконстрикция при СОЦВ) относительно клинической картины (амнезия и головная боль соответственно). В основе данных синдромов может лежать нейрональная или сосудистая дисфункция вследствие симпатической гиперактивации в ответ на физический или эмоциональный стимул [44, 45]. Наконец, роль стресса в развитии заболевания подтверждается доказанным повышением секреции кортизола в момент атаки, с чем, вероятно, связано наличие у заболевания циркадианного паттерна с пиком в 10:00–11:00 и в 16:00–17:00 [46].

Диагностика

При поступлении в стационар все больные с ТГА должны первоначально рассматриваться как пациенты с ОНМК, что подразумевает выполнение необходимого спектра обследования: нейровизуализации (КТ или МРТ), ангиовизуализации (КТ- или МРТ-ангиография), дуплексного сканирования сосудов шеи, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и пр. Помимо подтверждения или исключения инсульта как причины ТГА, а также определения его этиологии, результаты данных обследований могут нести пользу и в отношении верификации диагноза ТГА. Следует остановиться на особенностях интерпретации результатов обследования.

При проведении диффузионно-взвешенной МРТ примерно у трех из четырех пациентов с ТГА визуализируются одно- или двусторонние точечные (1–5 мм) очаги ограничения диффузии в гиппокампе (punctate DWI lesion, PDL). У 30% пациентов PDL локализуется в СА1, у 28% – в хвосте гиппокампа, у 21% – в его основании [47]. Сигнальные характеристики данных очагов неотличимы от инфаркта гиппокампа [48]. Исследование оптимально выполнять на 2–4-е сутки и использовать тонкосрезовую последовательность (2–3 мм) в сочетании с высоким значением b-фактора (>2000 с/мм²) [49, 50]. Чувствительность исследования минимальна (16%) в первые 12 ч и максимальна (83%) в интервале 48–60 ч [51]. Чем больше сила магнитного поля томографа, тем большее число точечных зон ограничения диффузии можно визуализировать [52]. Примечательно, что особенности PDL не связаны с характеристиками пациента и клинической картиной [53], при этом множественные очаги ассоциированы с наличием ООО (26% против 8%) [54]. У 11% пациентов обнаруживаются мелкие очаги вне гиппокампа при типичной клинической картине [55].

Традиционно считается, что PDL разрешаются через 7–10 дней от возникновения ТГА, не оставляют следов на T2 или FLAIR [1, 3, 4]. Однако недавнее исследование с применением 7Т МРТ показало, что в зоне ограничения диффузии через 8 мес после эпизода ТГА отмечаются глиоз и атрофия [56], хотя аналогичное исследование, выполненное ранее, имело противоположный результат [57].

Несмотря на то что оценка венозного русла не входит в рутинный протокол дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, имеются данные ряда исследований, демонстрирующие информативность таргетного анализа суммарного объемного кровотока во внутренних яремных и позвоночных венах у пациентов с подозрением на ТГА. Снижение данного доплерографического показателя отражает нарушение в системе венозной циркуляции, тем самым подтверждая результаты исследований, в основе которых лежит МР-венография [17]. Кроме того, оценка клапанного аппарата внутренних яремных вен при проведении маневра Вальсальвы необходима для верификации венозного рефлюкса как потенциального основополагающего механизма внутричерепной гипертензии у пациентов с ТГА [16, 58]. Еще одним направлением ультразвукового поиска при ТГА является выполнение bubble-теста, имеющего целью прежде всего диагностику ООО. При этом применение азрированного физиологического раствора не ограничивается оценкой возможности эмболии в артериальное русло, имеются данные о его использовании с целью верификации «эмболии» в венозное русло при наличии несостоятельности

клапанного аппарата внутренних яремных вен. Данный феномен практически не изучен, а имеющиеся единичные исследования противоречивы в своих интерпретациях [59–62]. Z. Gagami [63] описывает клинический случай ТГА у молодого пациента с положительной пузырьковой пробой, которая могла послужить потенциальной причиной ошибочной диагностики ООО. Наряду с минимальным право-левым шунтом у пациента был зафиксирован выраженный венозный рефлюкс, что делает еще более неясным и требующим дальнейшего изучения механизм церебральной дисфункции при ТГА.

Проведение ЭхоКГ у пациентов с ТГА направлено, прежде всего, на выявление потенциальных источников кардиоэмболии на этапе диагностической неопределенности. Дополнительно необходимо определить изменения, характерные для синдрома такоцубо, включающие в острой фазе заболевания нарушения сегментарной сократимости (характерна большая площадь поражения, обычно выходящая за пределы бассейна одной коронарной артерии) и ассоциированную с этим систолическую дисфункцию [64].

Лабораторное обследование должно включать как минимум оценку уровня гликемии и электролитов. Также целесообразно определение высокочувствительного кардиального тропонина при поступлении и, при необходимости, в динамике [27].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка А., 74 лет, страдает артериальной гипертензией, эпизодически принимает периндоприл. Длительное время находится в стрессовой ситуации, связанной с алкоголизмом дочери. Накануне настоящего эпизода ночевала у нее. Произошел конфликт, связанный с тем, что дочь употребила алкоголь. В день эпизода, вернувшись утром домой, позавтракала, к 11:00 проводила мужа к стоматологу. Муж вернулся в 14:00 и заметил, что пациентка ведет себя странно: забыла, что готовила обед; обеспокоилась пропажей полотенцесушителя из ванной (накануне его демонтировали из-за поломки). Пациентка была взволнована, бежала по дому, беспрестанно задавала одни и те же вопросы. В 15:00 пришла дочь, пациентка ее узнала. Зафиксировано систолическое артериальное давление (АД) 170 мм рт. ст. Доставлена в клинику через 5 ч от появления симптомов. При поступлении наблюдалась антероградная амнезия: пациентка не могла назвать причину обращения в больницу, не могла вспомнить, что делала после ухода мужа к стоматологу. Ориентирована в месте и времени, речь не нарушена, другие когнитивные функции сохранены. Дополнительно очаговых симптомов не выявлено. Патологических изменений при проведении КТ головного мозга не выявлено. По результатам общего клинического и биохимического анализа крови диагностически значимых изменений не обнаружено. Память восстановилась через 4 ч. Результаты обследования представлены на рис. 2. Также пациентке выполнено суточное мониторирование АД; максимальное систолическое АД соответствовало 167 мм рт. ст. (ночью – 162 мм рт. ст.). При суточном холтеровском мониторировании ЭКГ зафиксировано 19 пароксизмов наджелудочковой тахикардии. Консультирована клиническим психологом, когнитивных нарушений не выявлено, зафиксированы тревожные реакции нозогенного характера. Выписана на 8-е сутки с диагнозом «транзиторная глобальная амнезия», рекомендован регулярный прием периндоприла.

Данный случай иллюстрирует развитие типичной клинической картины ТГА у пожилой пациентки на фоне эскалации хронической стрессовой ситуации. Диагноз верифицирован обнаружением точечных зон ограничения диффузии на

МРТ. Выявление ООО и редкого варианта дефекта межпредсердной перегородки с выраженным право-левым шунтом может указывать на роль парадоксальной эмболии в развитии синдрома, но также может быть и случайной находкой.

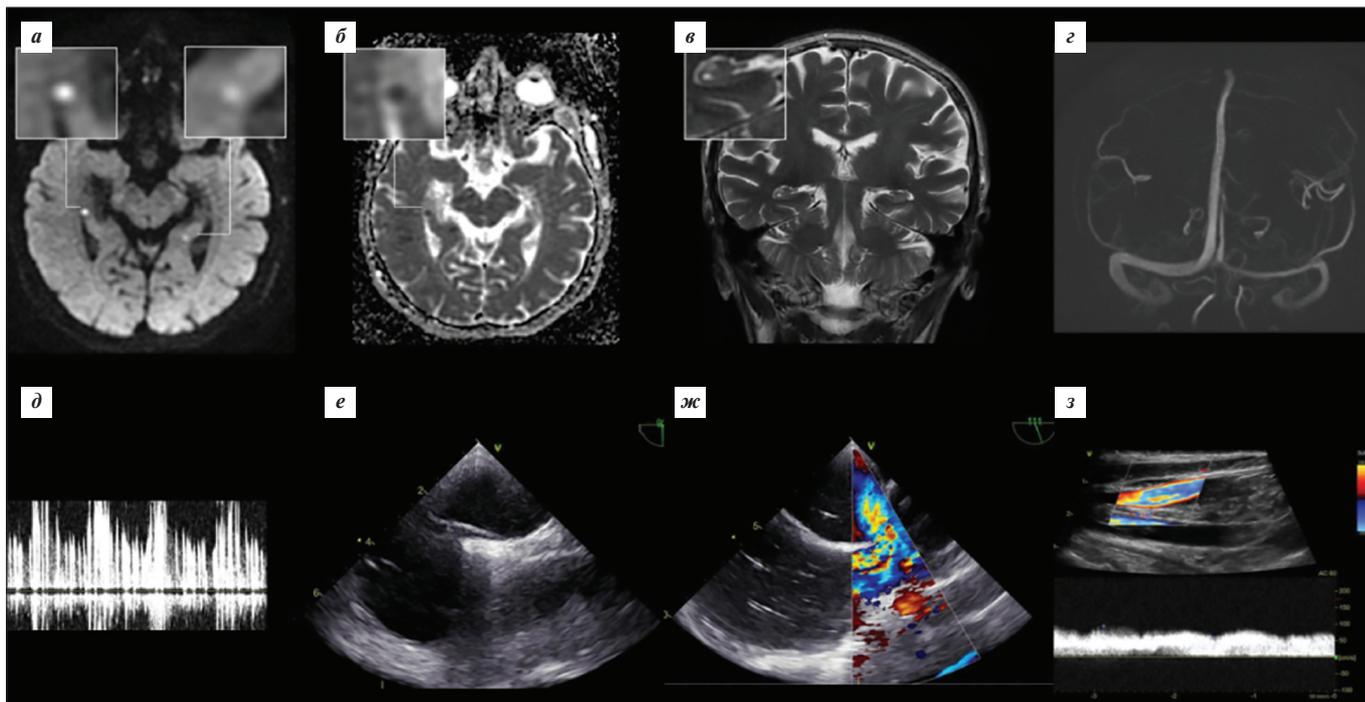


Рис. 2. Результаты обследования пациентки А.

При проведении МРТ на 3-й день визуализированы три точечных очага ограничения диффузии в структуре гиппокампов (справа оба очага расположены в теле, слева очаг визуализирован в хвосте; а). Очаг в теле правого гиппокампа имеет гипointенсивный МР-сигнал на ADC-картах (б) и T2-ВИ (в). При МР-венографии выявлена гипоплазия левого поперечного синуса (г). По результатам дуплексного сканирования сонных артерий выявлена ультразвуковая картина нестенозирующего каротидного атеросклероза. По данным трансторакальной ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ) зон нарушения локальной сократимости не выявлено, систолическая функция нормальная. Определялась легочная гипертензия 1-й степени (систолическое давление в легочной артерии 39 мм рт. ст.), умеренная регургитация на трикуспидальном и пульмональном клапанах. Кроме того, была визуализирована аневризма межпредсердной перегородки R-L-типа без достоверного шунта при цветовом доплеровском картировании.

Пациентке был выполнен bubble-тест, по результатам которого регистрировался право-левый шунт IV степени (д).

Для визуализации источника право-левого шунтирования следующим этапом выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, которая позволила визуализировать ООО (диаметр 2,5 мм; е). Кроме того, в бикавальной позиции был выявлен дефект межпредсердной перегородки по типу дефекта коронарного синуса (диаметр 15 мм) на уровне верхней полой вены (ж).

Дополнительно пациентке было проведено ультразвуковое исследование внутренних яремных и позвоночных вен для оценки венозной циркуляции (з). Рефлюкса во внутренних яремных венах в положении сидя при проведении маневра Вальсальвы выявлено не было, суммарный объемный венозный кровоток составил 25,3 мл/мин

Fig. 2. Results of the examination of patient A.

The MRI examination on day 3, three pinpoint foci with diffusion restriction were visualized in the structure of the hippocampus (on the right the two foci are located in the body, on the left in the tail; а). The lesion in the body of the right hippocampus has a hypointense MR signal on ADC maps (б) and T2-weighted images (в). MR venography revealed hypoplasia of the left transverse sinus (г).

Based on the results of the duplex scan of the carotid arteries, ultrasound revealed a non-stenotic atherosclerosis of the carotid arteries.

Transthoracic echocardiography revealed no areas of localized contractile dysfunction and systolic function was normal.

Pulmonary hypertension of the 1st degree was detected (systolic pressure in the pulmonary artery 39 mm Hg), moderate regurgitation of the tricuspid and pulmonary valves. In addition, an R-L type atrial septal aneurysm without a reliable shunt was visualized using colour Doppler mapping. The patient underwent a bubble test, which revealed IV degree right-to-left shunt (д).

In order to visualize the source of the right-to-left shunt, the next step was transesophageal echocardiography, which made it possible to visualize the PFO (diameter 2.5 mm; е). In addition, an atrial septal defect similar to a coronary sinus defect (diameter 15 mm) was discovered in the bicaval view at the level of the superior vena cava (ж). In addition, the patient underwent an ultrasound examination of the internal jugular and vertebral veins to assess the venous circulation (з). During the Valsalva manoeuvre in the sitting position, there was no reflux in the internal jugular veins; the total volumetric venous blood flow was 25.3 ml/min

Диагностические критерии ТГА предложены L. Caplan [4], J.R. Hodges и С.Р. Warlow в 1990 г. [65].

Диагностические критерии ТГА (1990)

- Острое начало и выраженное вновь возникшее нарушение памяти.
- Длительность не менее 1 ч*.
- Регресс в течение 24 ч.
- Отсутствие очаговых неврологических симптомов и других когнитивных нарушений.
- Отсутствие нарушения сознания и дезориентации в личности.
- Отсутствие перенесенной травмы и эпилепсии.

*У 11,8–32,0% пациентов длительность эпизода ТГА составляет менее 1 ч [39].

С учетом типичности или нетипичности клинической картины, а также данных МРТ S. Piffet и соавт. [66] предложили следующие основные варианты в рамках спектра «ТГА-PDL»: ТГА с PDL, ТГА без PDL, ТГА с экстрагиппокампулярными PDL, а также ТГА в сочетании с другими симптомами (ТГА плюс). Кроме того, авторы выделяют неамнестический синдром в сочетании с PDL. На наш взгляд, именно наличие изолированной, преимущественно антероградной амнезии в сочетании с PDL у пациента с типичными триггерами (эмоциональный и/или физический стресс) позволяет установить достоверный диагноз идиопатической ТГА.

Дифференциальная диагностика

У каждого десятого пациента с первоначальным диагнозом ТГА в итоге диагностируется ее имитатор [67]. В первую очередь необходима дифференциация с вертебробазилярным инсультом [68], который диагностируется у 6,6% пациентов [67]. Транзиторное нарушение памяти описано у пациентов с инфарктом валика мозолистого тела [69], гиппокампа [70, 71], цингулярной извилины [72], таламуса [73] и даже мозжечка [74].

Представляем клинический случай ТГА на фоне вертебробазилярного инсульта.

Пациентка В., 68 лет, с фибрилляцией предсердий, регулярно принимает антикоагулянт. В 20:00 пожаловалась дочери на плохое самочувствие, постоянно повторяла: «Что происходит?» Доставлена в клинику с подозрением на ОНМК через 2 ч от развития симптомов. При поступлении наблюдалась антероградная амнезия. При этом пациентка не могла назвать адрес проживания (сообщала адрес, по которому жила 10 лет назад), актуальную фамилию дочери (указывала только де-

вичью) и свой возраст. Неврологический статус в норме. Результаты обследования представлены на рис. 3. После получения результата КТ головного мозга проведен внутривенный тромболитический с регрессом дефицита. Память восстановилась через 4 ч.

Дифференциальная диагностика ТГА с другими заболеваниями представлена в табл. 2 [3, 37, 75].

Лечение

Поскольку МРТ-подтверждение диагноза ТГА при поступлении пациента невозможно из-за «запаздывания» радиологической картины, пациенты должны рассматриваться в качестве кандидатов на внутривенный тромболитический в рамках малого, однако инвалидизирующего дефицита [67, 76]. При невозможности проведения тромболитического и отсутствии фибрилляции предсердий целесообразно назначить антитромбоцитарную терапию [77]. При МРТ-верификации диагноза пациент более не нуждается в мероприятиях по вторичной профилактике инсульта (первичная профилактика рассматривается в зависимости от выявленных ССФР). Во время госпитализации целесообразно провести консультацию психолога. При разговоре с пациентом важно подчеркнуть доброкачественную природу заболевания и обсудить провоцирующие факторы.

Течение и прогноз

ТГА не имеет долгосрочных нейропсихологических последствий и не повышает риск инсульта [78, 79], при этом рецидив развивается у 13–19% пациентов [11, 80]. К факторам риска рецидива относятся молодой возраст, женский пол, мигрень, депрессия, триггер в виде сексуальной активности, фибрилляция предсердий, наличие ОО и отсутствие церебральной микроангиопатии [11, 80–82].

Лечебно-диагностический алгоритм представлен на рис. 4.

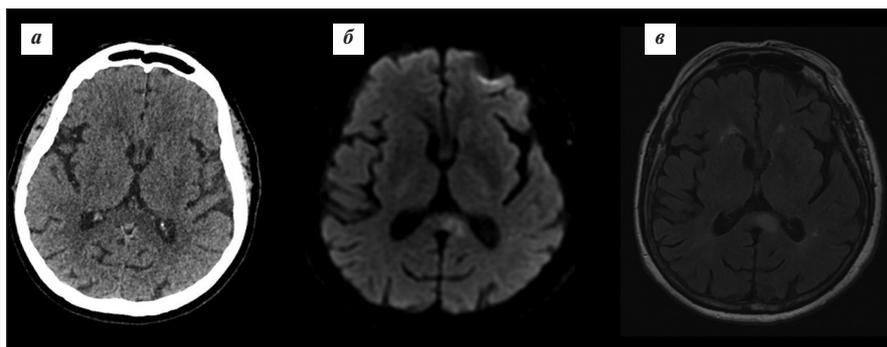


Рис. 3. Результаты обследования пациентки В. (клинический случай инсульта-хамелеона, проявившегося ТГА). Патологических очагов при проведении КТ головного мозга не выявлено (а). При проведении МРТ на следующий день визуализирован инфаркт валика мозолистого тела (б – диффузионно-взвешенное изображение, в – FLAIR)

Fig. 3. Results of the examination of patient V. (clinical case of stroke chameleon manifested by TGA). A CT scan of the brain revealed no pathological foci (a). MRI examination the next day revealed an infarction of the splenium of the corpus callosum (б – diffusion-weighted image, в – FLAIR)

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ТГА
Table 2. Differential diagnosis of TGA

Состояние	Факторы риска	Провоцирующие факторы	Длительность	Сопутствующие симптомы	Данные МРТ	Рецидивы
ТГА	Мигрень	+	4–6 ч	–	Транзиторные PDL	Редко
ТЭА	Эпилептогенные поражения	–/ + (пробуждение)	<60 мин (чаще несколько минут)	–/+ (оральные автоматизмы, обонятельные или вкусовые галлюцинации)	Норма / гиппокампальный склероз или атрофия	Часто
ТИА	ССФР	–	Минуты	–/+ (любые)	DWI-очаги + FLAIR	Редко
Диссоциативная амнезия	Травма	Эмоциональный стресс	Различная	–	Норма	Вариабельно
Мигрень	Генетическая предрасположенность	Голод, нарушение сна, стресс, менструация	4–72 ч	Аура у 30%	Норма	Часто
Токсическая амнезия	Зависимость	–	Различная	Дезориентация, нарушение регуляторных функций и др.	Норма или билатеральная ишемия гиппокампов	Часто

Примечание. ТЭА – транзиторная эпилептическая амнезия.

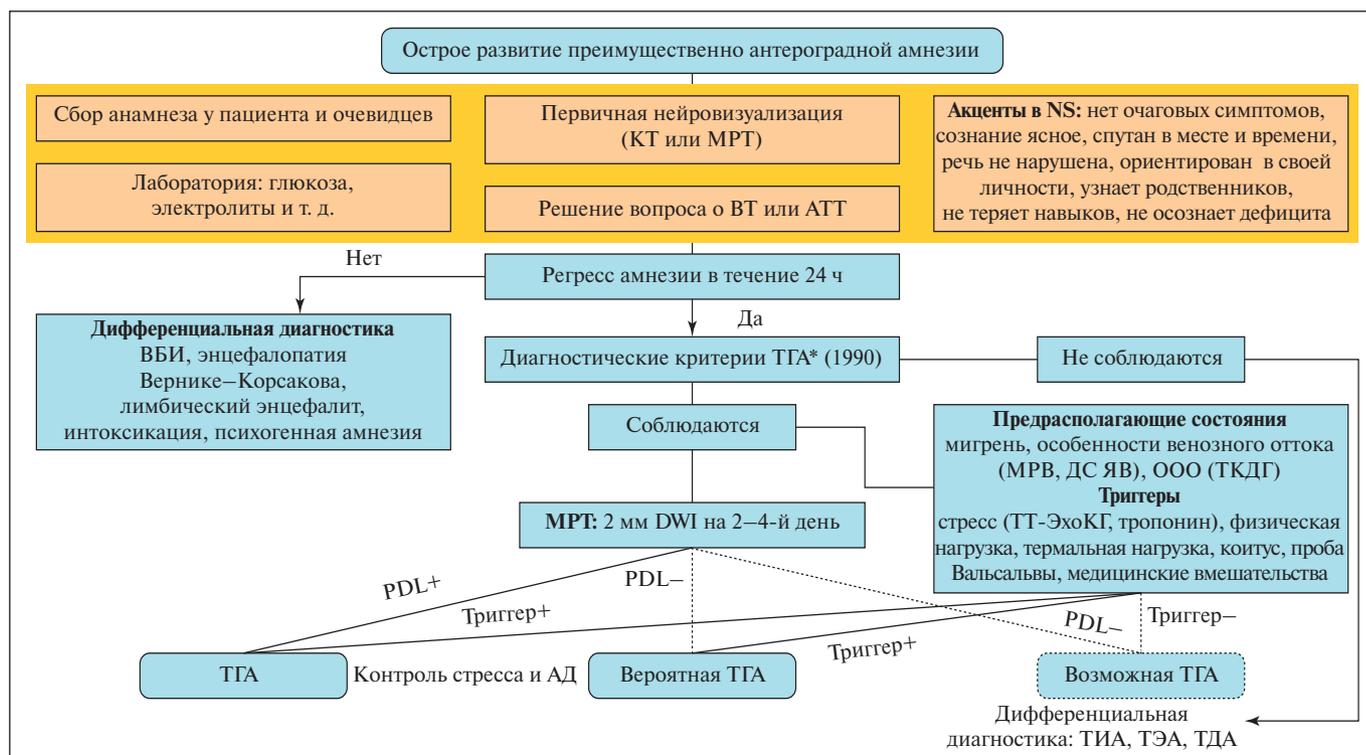


Рис. 4. Лечебно-диагностический алгоритм при ТГА.

NS – неврологический статус; BT – внутривенный тромболитизис; АТТ – антиромботическая терапия; ВБИ – вертебробазиллярный инсульт; МРВ – магнитно-резонансная венография; ДС ЯВ – дуплексное сканирование яремных вен; ТДА – транзиторная диссоциативная амнезия.

Fig. 4. Treatment and diagnostic algorithm for TGA

Заключение

ТГА является доброкачественным стресс-индуцированным неврологическим синдромом, связанным с обратимой дисфункцией гиппокампа и проявляющимся изо-

лированной, преимущественно антероградной амнезией. Подтверждением диагноза служит выявление точечных зон ограничения диффузии на МРТ, выполненной на 2–4-й день от момента развития симптомов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Sparaco M, Pascarella R, Muccio CF, Zedde M. Forgetting the Unforgettable: Transient Global Amnesia Part I: Pathophysiology and Etiology. *J Clin Med.* 2022 Jun 12;11(12):3373. doi: 10.3390/jcm11123373
3. Sparaco M, Pascarella R, Muccio CF, Zedde M. Forgetting the Unforgettable: Transient Global Amnesia Part II: A Clinical Road Map. *J Clin Med.* 2022 Jul 6;11(14):3940. doi: 10.3390/jcm11143940
4. 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.
5. Bender MB. Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp.* 1956;5:212-5.
6. Pearce JM, Bogousslavsky J. 'Les ictus amnesiques' and transient global amnesia. *Eur Neurol.* 2009;62(3):188-92. doi: 10.1159/000228263. Epub 2009 Jul 11.
7. Alves IS, Coutinho AMN, Vieira APF, et al. Imaging Aspects of the Hippocampus. *Radiographics.* 2022 May-Jun;42(3):822-40. doi: 10.1148/rg.210153. Epub 2022 Feb 25.
8. Isolan GR, Stefani MA, Schneider FL, et al. Hippocampal vascularization: Proposal for a new classification. *Surg Neurol Int.* 2020 Nov 6;11:378. doi: 10.25259/SNI_708_2020
9. Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:18-25. doi: 10.1159/000356440. Epub 2014 Apr 16.
10. 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.
11. Taheri S, Peters N, Zietz A, et al. Clinical Course and Recurrence in Transient Global Amnesia: A Study From the TEMPiS Telestroke Network. *J Clin Neurol.* 2023 Nov;19(6):530-8. doi: 10.3988/jcn.2022.0368. Epub 2023 Jun 1.
12. Gauksdottir A, Sveinsson OA. [Transient Global Amnesia in the Reykjavik area]. *Laeknabladid.* 2022 Nov;108(11):495-500. doi: 10.17992/lbl.2022.11.715 (In Iceland.).
13. Alessandro L, Ricciardi M, Chaves H, Allegri RF. Acute amnesic syndromes. *J Neurol Sci.* 2020 Jun 15;413:116781. doi: 10.1016/j.jns.2020.116781. Epub 2020 Mar 18.
14. Larner AJ. Transient global amnesia: Model, mechanism, hypothesis. *Cortex.* 2022 Apr;149:137-47. doi: 10.1016/j.cortex.2022.01.011
15. Kim J, Kim Y. Distorted time perception in patients with transient global amnesia: time perception task and imaging analysis. *Neurol Sci.* 2022 Oct;43(10):5951-8. doi: 10.1007/s10072-022-06219-0. Epub 2022 Jul 18.
16. Cejas C, Cisneros LF, Lagos R, et al. Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia. *Stroke.* 2010 Jan;41(1):67-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566315. Epub 2009 Nov 19.
17. Han K, Hu HH, Chao AC, et al. Transient Global Amnesia Linked to Impairment of Brain Venous Drainage: An Ultrasound Investigation. *Front Neurol.* 2019 Feb 5;10:67. doi: 10.3389/fneur.2019.00067
18. Ito AO, Tamura A, Niwa A, et al. Recurrent transient global amnesia associated with internal jugular vein thrombosis. *J Neurol Sci.* 2019 Jul 15;402:108-10. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.005. Epub 2019 May 8.
19. Baracchini C, Tonello S, Farina F, et al. Jugular veins in transient global amnesia: innocent bystanders. *Stroke.* 2012 Sep;43(9):2289-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654087
20. Kang Y, Kim E, Kim JH, et al. Time of flight MR angiography assessment casts doubt on the association between transient global amnesia and intracranial jugular venous reflux. *Eur Radiol.* 2015 Mar;25(3):703-9. doi: 10.1007/s00330-014-3448-7
21. Ding X, Peng D. Transient Global Amnesia: An Electrophysiological Disorder Based on Cortical Spreading Depression-Transient Global Amnesia Model. *Front Hum Neurosci.* 2020 Dec 8;14:602496. doi: 10.3389/fnhum.2020.602496
22. Lin KH, Chen YT, Fuh JL, et al. Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol.* 2014 May;21(5):718-24. doi: 10.1111/ene.12346. Epub 2014 Feb 13.
23. Yi M, Sherzai AZ, Ani C, et al. Strong Association Between Migraine and Transient Global Amnesia: A National Inpatient Sample Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019 Winter;31(1):43-8. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17120353. Epub 2018 Oct 11.
24. Liampas I, Siouras AS, Siokas V, et al. Migraine in transient global amnesia: a meta-analysis of observational studies. *J Neurol.* 2022 Jan;269(1):184-96. doi: 10.1007/s00415-020-10363-y. Epub 2021 Jan 2.
25. Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, et al. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol.* 2005 May;12(5):350-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00982.x
26. Finsterer J, Stollberger C. Simultaneous transient global amnesia and Takotsubo syndrome after death of a relative: a case report. *J Med Case Rep.* 2019 Jan 25;13(1):22. doi: 10.1186/s13256-018-1928-0
27. Eisele P, Baumann S, Noor L, et al. Interaction between the heart and the brain in transient global amnesia. *J Neurol.* 2019 Dec;266(12):3048-57. doi: 10.1007/s00415-019-09529-0. Epub 2019 Sep 10.
28. Papadis A, Svab S, Brugger N, et al. "Broken Heart" and "Broken Brain": Which Connection? *Cardiol Res.* 2022 Feb;13(1):65-70. doi: 10.14740/cr1336. Epub 2021 Dec 28.
29. Griebel M, Ebert A, Nees F, et al. Enhanced cortisol secretion in acute transient global amnesia. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Jan;99:72-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.033. Epub 2018 Aug 25.
30. Rein N, Simaan N, Leker RR, et al. Automated CT perfusion analysis reveals medial temporal perfusion abnormalities during transient global amnesia. *J Neurol Sci.* 2023 Nov 14;455:122796. doi: 10.1016/j.jns.2023.122796
31. Segobin S, Renault C, Viader F, et al. Disruption in normal correlational patterns of metabolic networks in the limbic circuit during transient global amnesia. *Brain Commun.* 2023 Mar 21;5(2):fcad082. doi: 10.1093/brain-comms/fcad082
32. Lee DA, Lee HJ, Park KM. Involvement of the default mode network in patients with transient global amnesia: multilayer network. *Neuroradiology.* 2023 Dec;65(12):1729-36. doi: 10.1007/s00234-023-03241-7
33. Park KM, Lee BI, Kim SE. Is Transient Global Amnesia a Network Disease? *Eur Neurol.* 2018;80(5-6):345-54. doi: 10.1159/000496511. Epub 2019 Mar 29.
34. Перкович Р, Бульян К, Владетич М и др. Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):89-92. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-89-92 [Perkovic R, Buljan K, Vladetic M, et al. Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):89-92. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-89-92 (In Russ.)].
35. Карпов ДЮ, Зязин ЕП, Пархоменко ЕВ. Транзиторная глобальная амнезия. *Российский журнал боли.* 2019;17(S1):43-4. [Karpov DYU, Zyazin EP, Parkhomenko EV. Transient global amnesia. *Rossiyskiy zhurnal boli = The Russian Journal of Pain.* 2019;17(S1):43-4 (In Russ.)].
36. Gomez-Choco M, Mariaca AF, Gaebel C, Valdeza JM. A controlled Valsalva Maneuver causes neither Diffusion-Positive Hippocampal Lesions nor Clinical Symptoms after Transient Global Amnesia. *Eur Neurol.* 2019;82(4-6):113-5. doi: 10.1159/000505185. Epub 2019 Dec 17.

37. Григорьева ВН, Нестерова ВН, Сорокина ТА. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра. *Неврологический журнал*. 2014;19(3):13-20. [Grigorieva VN, Nesterova VN, Sorokina TA. Transient global amnesia in the practice of a neurologist at the admission and diagnostic department of the vascular center. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2014;19(3):13-20 (In Russ.).]
38. Sandikci V, Ebert A, Hoyer C, et al. Impaired semantic memory during acute transient global amnesia. *J Neuropsychol*. 2022 Mar;16(1):149-60. doi: 10.1111/jnp.12251. Epub 2021 May 21.
39. Romoli M, Tuna MA, Li L, et al. Time trends, frequency, characteristics and prognosis of short-duration transient global amnesia. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):887-93. doi: 10.1111/ene.14163. Epub 2020 Feb 26.
40. 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
41. Hoyer C, Ebert A, Sandikci V, et al. Sex-related differences in stressful events precipitating transient global amnesia – A retrospective observational study. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15;425:117464. doi: 10.1016/j.jns.2021.117464. Epub 2021 Apr 17.
42. Jeong M, Kim WS, Kim AR, et al. Medical Procedure-Related Transient Global Amnesia. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):42-9. doi: 10.1159/000493163
43. Piffer S, Nannoni S, Maulucci F, et al. Acute neurological disease as a trigger or co-occurrence of transient global amnesia: a case series and systematic review. *Neurol Sci*. 2022 Oct;43(10):5959-67. doi: 10.1007/s10072-022-06259-6
44. Boitet R, Gaillard N, Bendib E, et al. Concomitant reversible cerebral vasoconstriction syndrome and transient global amnesia. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):390-4. doi: 10.1007/s00415-019-09594-5
45. Chandra R, Saini HS, Palmer KN, Cerejo R. The link between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and transient global amnesia. *Headache*. 2023 Jan;63(1):168-72. doi: 10.1111/head.14432
46. Hoyer C, Higashida K, Fabbian F, et al. Chronobiology of transient global amnesia. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):361-7. doi: 10.1007/s00415-021-10639-x
47. Wittayer M, Hoyer C, Rossmannith C, et al. Hippocampal subfield involvement in patients with transient global amnesia. *J Neuroimaging*. 2022 Mar;32(2):264-7. doi: 10.1111/jon.12973. Epub 2022 Feb 2.
48. Förster A, Al-Zghloul M, Wenz H, et al. Isolated punctuate hippocampal infarction and transient global amnesia are indistinguishable by means of MRI. *Int J Stroke*. 2017 Apr;12(3):292-6. doi: 10.1177/1747493016676613
49. Lim SJ, Kim M, Suh CH, et al. Diagnostic Yield of Diffusion-Weighted Brain Magnetic Resonance Imaging in Patients with Transient Global Amnesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2021 Oct;22(10):1680-9. doi: 10.3348/kjr.2020.1462
50. De Abreu Junior L, de Godoy LL, Vaz LPDS, et al. Optimization of magnetic resonance imaging protocol for the diagnosis of transient global amnesia. *Radiol Bras*. 2019 May-Jun;52(3):161-5. doi: 10.1590/0100-3984.2018.0028
51. Wong ML, E Silva LOJ, Gerber DJ, et al. Sensitivity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in transient global amnesia as a function of time from symptom onset. *Acad Emerg Med*. 2022 Apr;29(4):398-405. doi: 10.1111/acem.14390
52. Unsgard RG, Doan TP, Nordlid KK, et al. Transient global amnesia: 7 Tesla MRI reveals more hippocampal lesions with diffusion restriction compared to 1.5 and 3 Tesla MRI. *Neuroradiology*. 2022 Dec;64(12):2217-26. doi: 10.1007/s00234-022-02998-7. Epub 2022 Jun 27.
53. Higashida K, Okazaki S, Todo K, et al. A multicenter study of transient global amnesia for the better detection of magnetic resonance imaging abnormalities. *Eur J Neurol*. 2020 Nov;27(11):2117-24. doi: 10.1111/ene.14408. Epub 2020 Jul 16.
54. Noh SM, Kang HG. Clinical manifestation and imaging characteristics of transient global amnesia: patent foramen ovale as an underlying factor. *J Integr Neurosci*. 2021 Sep 30;20(3):719-25. doi: 10.31083/j.jin2003077
55. Ganeshan R, Betz M, Scheitz JF, et al. Frequency of silent brain infarction in transient global amnesia. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1422-6. doi: 10.1007/s00415-021-10705-4. Epub 2021 Jul 17.
56. Singh RB, Ahmed AK, Vibhute P, et al. Chronic hippocampal subfield damage in transient global amnesia revealed by 7T MRI: All is not reversible? *Neuroradiol J*. 2023 May 18:19714009231177411. doi: 10.1177/19714009231177411. Epub ahead of print.
57. Paech D, Kuder TA, Rossmannith C, et al. What remains after transient global amnesia (TGA)? An ultra-high field 7 T magnetic resonance imaging study of the hippocampus. *Eur J Neurol*. 2020 Feb;27(2):406-9. doi: 10.1111/ene.14099. Epub 2019 Oct 29.
58. Modabbernia A, Taslimi S, Ashrafi M, et al. Internal jugular vein reflux in patients with transient global amnesia: a meta-analysis of case-control studies. *Acta Neurol Belg*. 2012 Sep;112(3):237-44. doi: 10.1007/s13760-012-0072-7. Epub 2012 May 3.
59. Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol*. 2003;49(2):67-71. doi: 10.1159/000068501
60. Ratanakorn D, Tesh PE, Tegeler CH. A new dynamic method for detection of internal jugular valve incompetence using air contrast ultrasonography. *J Neuroimaging*. 1999 Jan;9(1):10-4. doi: 10.1111/jon19999110
61. Nedelmann M, Teschner D, Dieterich M. Analysis of internal jugular vein insufficiency – a comparison of two ultrasound methods. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Jun;33(6):857-62. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.01.001. Epub 2007 Apr 18.
62. Garami Z. Jugular Venous Reflux in Total Global Amnesia: Simultaneous TCD Bubble Test and Carotid/Jugular Duplex Examination. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Aug;37(8 Suppl):S25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.128
63. Izumo M, Akashi YJ. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):90-100. doi: 10.21037/cdt.2017.07.03
64. Cai L, Addetia K, Medvedofsky D, Spencer KT. Myocardial strain may be useful in differentiating Takotsubo cardiomyopathy from left anterior descending coronary artery ischemia. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:359-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.104. Epub 2016 Dec 21.
65. Piffer S, Nannoni S, Maulucci F, et al. Transient global amnesia with unexpected clinical and radiological findings: A case series and systematic review. *J Neurol Sci*. 2022 Oct 15;441:120349. doi: 10.1016/j.jns.2022.120349. Epub 2022 Jul 23.
66. Werner R, Woehrl JC. Prevalence of Mimics and Severe Comorbidity in Patients with Clinically Suspected Transient Global Amnesia. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):171-7. doi: 10.1159/000512602. Epub 2021 Jan 7.
67. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Дифференциальная диагностика ишемического инсульта в артериях вертебробазиллярной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):13-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-13-19 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Differential diagnosis of ischemic stroke in the arteries of the vertebralbasilar system. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):13-9. doi:10.14412/2074-2711-2023-5-13-19 (In Russ.).]
68. Meng D, Alsaeed M, Randhawa J, Chen T. Retrosplenic Stroke Mimicking Transient Global Amnesia. *Can J Neurol Sci*. 2021 Nov;48(6):884-5. doi: 10.1017/cjn.2021.6. Epub 2021 Jan 12.

69. Naldi F, Baiardi S, Guarino M, et al. Posterior hippocampal stroke presenting with transient global amnesia. *Neurocase*. 2017 Feb;23(1):22-5. doi: 10.1080/13554794.2016.1270329. Epub 2016 Dec 22.
70. Мартынова ОО, Захаров ВВ. Транзиторная глобальная амнезия как клиническое проявление односторонне-го инфаркта гиппокампа. Описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-95-100 [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 (In Russ.)].
71. Chau L, Liu A. Transient Global Amnesia as the Sole Presentation of an Acute Stroke in the Left Cingulate Gyrus. *Case Rep Neurol Med*. 2019 Feb 20;2019:4810629. doi: 10.1155/2019/4810629
72. Chico-Garcia JL, Corral-Corral I, Cruz-Culebras A, Masjuan J. Amnesia global agudacomо forma exclusiva de presentacion de infartotalamico: un retodiagnostico [Acute global amnesia as an exclusive presenting symptom of thalamic infarct: a diagnostic challenge]. *Rev Neurol*. 2019 Apr 1;68(7):295-300. doi: 10.33588/rn.6807.2018301
73. Morena J, Kamdar HA, Adeli A. Cerebellar Ischemia Presenting as Transient Global Amnesia. *Cogn Behav Neurol*. 2021 Dec 2;34(4):319-22. doi: 10.1097/WNN.0000000000000287
74. Owen D, Paranandi B, Sivakumar R, Seevaratnam M. Classical diseases revisited: transient global amnesia. *Postgrad Med J*. 2007 Apr;83(978):236-9. doi: 10.1136/pgmj.2006.052472
75. Кулеш АА, Демин ДА. Внутривенный тромболитиз при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский Совет*. 2022;(21):175-83. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183 [Kulesh AA, Demin DA. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):175-83. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183 (In Russ.)].
76. Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА и др. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10 [Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, et al. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 2. Secondary prophylaxis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):4-
10. doi:10.14412/2074-2711-2023-3-4-10 (In Russ.)].
77. Garg A, Limaye K, Shaban A, et al. Transient global amnesia does not increase the risk of subsequent ischemic stroke: a propensity score-matched analysis. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3301-6. doi: 10.1007/s00415-021-10483-z
78. Romoli M, Tuna MA, McGurgan I, et al. Long-Term Risk of Stroke After Transient Global Amnesia in Two Prospective Cohorts. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2555-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025720
79. Hernandez MA, Arena JE, Alessandro L, et al. Transient Global Amnesia Recurrence: Prevalence and Risk Factor Meta-analysis. *Neurol Clin Pract*. 2022 Aug;12(4):e35-e48. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001181
80. Morris KA, Rabinstein AA, Young NP. Factors Associated With Risk of Recurrent Transient Global Amnesia. *JAMA Neurol*. 2020 Dec 1;77(12):1551-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2943
81. Oliveira R, Teodoro T, Marques IB. Risk factors predicting recurrence of transient global amnesia. *Neurol Sci*. 2021 May;42(5):2039-43. doi: 10.1007/s10072-020-04788-6
82. Rogalewski A, Beyer A, Friedrich A, et al. Transient Global Amnesia (TGA): Younger Age and Absence of Cerebral Microangiopathy Are Potentially Predisposing Factors for TGA Recurrence. *Front Neurol*. 2021 Oct 27;12:736563. doi: 10.3389/fneur.2021.736563

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.01.2024/29.03.2024/30.03.2024

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.

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

Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Кайлева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3785-1154>

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

Крапивин С.В. <https://orcid.org/0009-0000-8975-7365>

Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза



Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра 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
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования – определить специфичность и чувствительность симптома центральной вены (СЦВ) для диагностики рассеянного склероза (РС).

Материал и методы. Обследовано 76 пациентов. Основную группу составили 40 пациентов с верифицированным диагнозом РС согласно критериям МакДональда 2017 г. В группу сравнения вошли 20 пациентов с мигренью и 16 пациентов с церебральной микроангиопатией. Все пациенты прошли стандартизированное МРТ-исследование головного мозга, включающее режимы 3D-FLAIR и SWI. Подсчитывалось общее количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов в головном мозге и число очагов с СЦВ.

Результаты. В группе пациентов с РС общее и относительное количество очагов с СЦВ было выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Правило 40% очагов имело чувствительность 97,5% и специфичность 94,4%. Чувствительность правила трех очагов составила 92,5%, специфичность – 66,7%. Использование правила пяти очагов имело чувствительность 75% и специфичность 83,7%.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимой диагностической роли СЦВ при РС. Использование правила пяти очагов обеспечивает высокие показатели чувствительности и специфичности при относительной простоте использования.

Ключевые слова: рассеянный склероз; болезнь малых сосудов; симптом центральной вены; критерии МакДональда.

Контакты: Шихмирза Рагирович Набиев; nabievm@gmail.com

Для ссылки: Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Воскресенская ОН. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):14–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18

The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Voskresenskaya O.N.

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

Objective: to determine the specificity and sensitivity of the central vein sign (CVS) for the diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Material and methods. We analyzed 76 patients. The main group consisted of 40 patients with a confirmed diagnosis of MS according to the McDonald criteria, 2017. The comparison group included 20 patients with migraine and 16 patients with cerebral microangiopathy. All patients underwent a standardized MRI scan of the brain, including 3D FLAIR and SWI modes. The total number of T2/FLAIR hyperintense lesions in the brain and the number of lesions with CVS were calculated.

Results. In the group of MS patients, the total and relative number of lesions with CVS was higher than in the comparison group ($p < 0.001$). The 40% lesion rule had a sensitivity of 97.5% and a specificity of 94.4%. The sensitivity of the 3-lesion rule was 92.5% and the specificity 66.7%. The use of the 5-lesion rule had a sensitivity of 75% and a specificity of 83.7%.

Conclusion. The data obtained indicate a significant diagnostic role for SCV in MS. The use of the 5-lesion rule provides high sensitivity and specificity with relative ease of use.

Keywords: multiple sclerosis; small vessel disease; the central vein sign; MacDonald criteria.

Contact: Shikhmirza Ragibovich Nabiev, nabievm@gmail.com

For reference: Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MSh, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):14–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18

Рассеянный склероз (РС) – это воспалительно-демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), являющееся одной из ведущих причин инвалидизации среди лиц молодого возраста [1]. Распространенность РС в России достигает 70 человек на 100 тыс. населения [2]. Дебют заболевания приходится, как правило, на молодой

трудоспособный возраст, что делает необходимость своевременной диагностики и назначения терапии актуальным вопросом [3].

В диагностике РС не существует патогномичных симптомов, которые могли бы обеспечить возможность точной дифференциальной диагностики с другими заболе-

ваниями. Современные критерии МакДональда обладают высокой чувствительностью, но их использование в дифференциальной диагностике ограничено. При этом, по данным разных исследований, 30–67% пациентов, направленных в специализированные центры с подозрением на РС, не имеют этого заболевания. Частыми ошибочными диагнозами являются васкулиты, мигрень, церебральная микроангиопатия и другие состояния, приводящие к многоочаговому поражению белого вещества головного мозга [4, 5]. В связи с этим остается актуальным внедрение в клиническую практику новых маркеров, которые могли бы повысить точность диагностики РС, помочь в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями. Одним из таких маркеров является симптом центральной вены (СЦВ).

СЦВ (паренхиматозную вену, которая локализуется в центре очага демиелинизации) определяют с помощью МРТ, используя изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility-weighted images, SWI). Данная последовательность чувствительна к дезоксигемоглобину, который является парамагнетиком и имеет гипоинтенсивный сигнал на SWI. Эта особенность данной последовательности позволяет визуализировать сосуды внутри очагов демиелинизации [6]. Сосуды определяются на SWI как гипоинтенсивные линии или гипоинтенсивные точки, что зависит от проекции (рис. 1).

Существует несколько распространенных правил использования СЦВ: правило трех очагов, правило шести очагов, правило 40%, правило 50%. Первые два правила подразумевают, что определение по меньшей мере трех или шести очагов с СЦВ может быть маркером РС. Последние два правила основаны на определении относительного числа очагов с СЦВ. Они требуют обнаружения СЦВ по меньшей мере в 40 или 50% очагов для указания на РС. Данные правила в разных небольших исследованиях имели различные параметры чувствительности и специфичности [7, 8].

Цель исследования – определить специфичность и чувствительность СЦВ для диагностики РС.

Материал и методы. В исследование было включено 76 человек, из них 50 женщин и 26 мужчин. Основную группу составили 40 пациентов, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста в группе РС составили 39,0 [27,5; 48,5] года. В группу сравнения было включено 36 пациентов, из них 20 пациентов с мигренью, 16 пациентов с церебральной микроангиопатией. Медиана возраста в группе сравнения – 53,5 [42,5; 63,5] года. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга с получением 3D-FLAIR-изображений с толщиной срезов 1 мм на МР-томографе Siemens Magnetom Skyra 3T. Анализ СЦВ проводился с использованием изображений, взвешенных по магнитной вос-

приимчивости (SWI), для всех нессливающихся T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов размером ≥ 3 мм по наименьшему длиннику. При этом проводилось параллельное сопоставление изображений, полученных с помощью FLAIR и с использованием SWI. Все гиперинтенсивные нессливающиеся очаги на FLAIR-изображениях проверялись на наличие СЦВ на SWI-изображениях. СЦВ определялся как гипоинтенсивная линия или гипоинтенсивная точка, расположенная в центре очага на SWI-изображениях (см. рис. 1). Гипоинтенсивные на T1-изображениях очаги («черные дыры») и очаги, накапливающие контрастный препарат на T1-постконтрастных изображениях, не учитывались при анализе изображений.

При обработке количественных данных для сравнения двух групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух групп с использованием номинальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сила связи между изучаемыми явлениями устанавливалась с помощью значения V Крамера.

Для построения прогностических моделей с определением чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений с оптимальными показателями чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

Результаты. При сравнении общего количества очагов с СЦВ и относительного количества очагов с СЦВ от общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов в исследуемых группах были получены следующие данные (табл. 1).

Общее количество очагов с СЦВ в группе пациентов с РС было больше, чем у пациентов с другими заболеваниями ($p < 0,001$). Число очагов с СЦВ относительно общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов было также статистически значимо больше в группе РС ($p < 0,001$).

При анализе правила трех очагов с СЦВ были получены следующие данные: в группе РС правило трех очагов выполнялось у 37 пациентов из 40 (92,5%). В группе сравнения правило трех очагов выполнялось у 12 пациентов из 36, что составило 33,3%. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Отношение шансов (ОШ) наличия РС увеличивалось у пациентов с выполнением правила трех очагов в 24,7 раза (95% ДИ 6,3–96,6). Связь между выполнением данного критерия и наличием РС была сильной ($V = 0,62$).

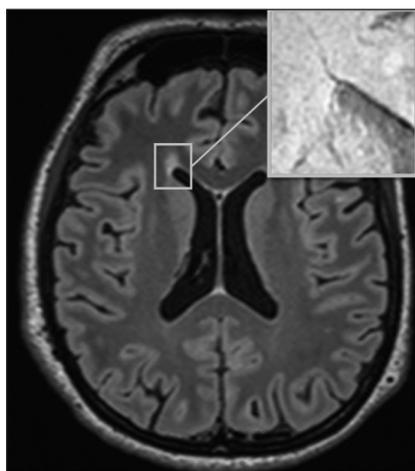


Рис. 1. На FLAIR-изображении определяется перивентрикулярный очаг в правом полушарии. В проекции центра очага на SWI-изображении (врезка) определяется вена в виде линии с гипоинтенсивным сигналом

Fig. 1. The FLAIR image shows a periventricular lesion in the right hemisphere. In the projection of its center on the SWI image (inset), a vein can be seen as a line with a hypointense signal

При сравнении частоты выполнения правила 40% были получены следующие данные (табл. 2). В группе РС правило 40% выполнялось у 39 пациентов из 40 (97,5%), в группе сравнения – у двух пациентов из 36 (5,6%). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). ОШ наличия РС увеличивалось у пациентов с выполнением правила 40% в 663 раза (95% ДИ 57,6–7638,0), а связь между выполнением этого правила и наличием РС оценивалась как очень сильная ($V=0,92$).

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила трех очагов описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -2,08 + 3,21 \times X_{\text{ТриСЦВ}} \quad (1)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), $X_{\text{ТриСЦВ}}$ – выполнение правила трех очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 45,6% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность данной модели составила 92,5%, специфичность – 66,7%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила трех очагов имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 40% описывается уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -3,53 + 6,5 \times X_{\text{СорокПроц}} \quad (2)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), $X_{\text{СорокПроц}}$ – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель также является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения

коэффициента детерминации Найджелкерка, 86,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (2). Чувствительность модели (2) составила 97,5%, специфичность – 94,4%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила 40% также имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от общего количества очагов с СЦВ была получена следующая ROC-кривая (рис. 2).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,88 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,8–0,96). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

В качестве порогового значения было выбрано пять очагов. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении количества очагов с СЦВ составляли 75 и 83,7% соответственно. Выбор порогового значения в четыре очага увеличивал чувствительность модели до 80%, но при этом снижал специфичность до 75%.

Обсуждение. Данное исследование было выполнено с целью определить оптимальные показатели для использования СЦВ в реальной клинической практике, т. е. понять, какое абсолютное или относительное количество очагов с СЦВ может иметь диагностическое и дифференциально-диагностическое значение при РС без существенных потерь в чувствительности. При этом основное внимание было уделено именно специфичности диагностических моделей, так как уже имеющиеся современные критерии обеспечивают высокую чувствительность в отношении диагностики РС [9].

Мы сопоставили данные, полученные в этом исследовании, с результатами других похожих исследований, проведенных ранее. N. Mistry и соавт. [10] изучали возможности использования правила 40% в диагностике РС.

По результатам исследования показатели чувствительности и специфичности правила 40% оказались равны 100%. В других исследованиях правило 40% и правило 50% показали сходные параметры чувствительности и специфичности, приближающиеся к 100% [7]. Мы получили близкие к этому показатели: чувствительность – 97,5%, специфичность – 94,4%. Эти наблюдения могут указывать на то, что правила, основанные на отношении очагов с СЦВ к общему количеству T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, могут быть точным маркером РС. На наш взгляд, главным недостатком этих правил является необходимость затратить большое количество времени работы оператора для их применения: сначала оператор должен подсчитать общее количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, после чего ему следует сопоставить полученный результат с SWI-изображениями и уже затем произвести расчеты. В таком случае могут быть полезны системы искусст-

Таблица 1. Абсолютное и относительное количество очагов с СЦВ в исследуемых группах, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Absolute and relative number of lesions with CVS in the analyzed groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Количество очагов		p
	основная группа (n=40)	группа сравнения (n=36)	
Общее количество очагов с СЦВ	10,5 [5,5; 19,5]	1,5 [0,5; 4,5]	<0,001*
Относительное количество очагов с СЦВ, %	78,9 [67,6; 85,5]	20,0 [4,2; 25,7]	<0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Частота выполнения правила 40% очагов и правила трех очагов в исследуемых группах, n (%)

Table 2. Frequency of implementation of the 40% lesion rule and the 3-lesion rule in the study groups, n (%)

Параметр	Группа		p	ОШ (95% ДИ)
	основная (n=40)	сравнения (n=36)		
Правило 40% очагов	39 (97,5)	3 (5,6)	<0,001*	663 (57,6–7638,0)
Правило трех очагов	37 (92,5)	12 (33,3)	<0,001*	24,7 (6,3–96,7)

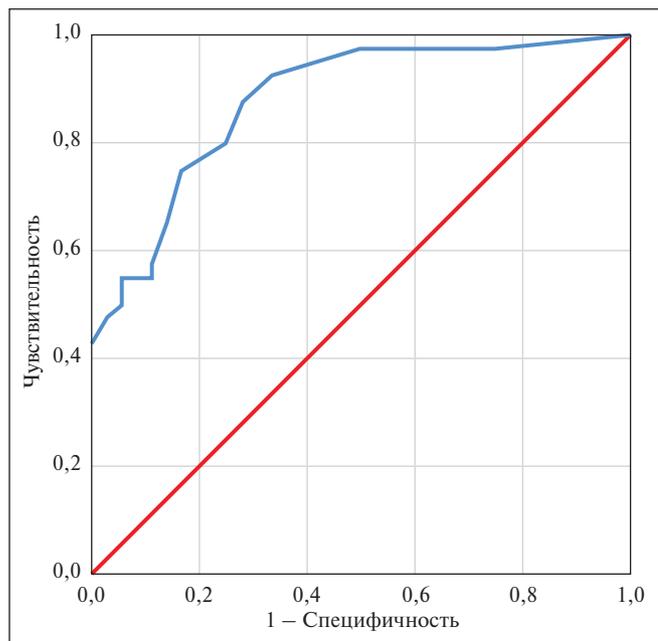


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от абсолютного количества очагов с СЦВ
Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis on the absolute number of lesions with CVS

венного интеллекта, которые могут автоматизировать подсчет данных показателей. Однако, насколько нам известно, широкого распространения такая практика на данный момент не получила.

Более простыми в использовании являются правила, основанные на определении некоторого минимального абсолютного числа очагов с СЦВ. Самые распространенные из них – правило трех очагов и правило шести очагов.

R. Cortese и соавт. [11] изучали различные показатели при использовании правила трех очагов, в результате чего были получены данные, указывающие на высокую специфичность (100%), но низкую чувствительность (50%) правила. В нашем исследовании данные существенно отличаются:

при высоком показателе чувствительности (92,5%) мы получили низкую специфичность (66,7%). Примечательной, однако ожидаемой особенностью является увеличение специфичности и уменьшение чувствительности при увеличении нижнего порога абсолютного количества очагов, что можно увидеть на рис. 2. При использовании правила пяти очагов в нашем исследовании чувствительность составила 75%, специфичность – 83,7%.

Похожие результаты были получены L. Daboul и соавт. в многоцентровом исследовании [12]. В этом исследовании чувствительность правила трех очагов составила 81%, специфичность – 68%; чувствительность правила шести очагов составила 65%, специфичность – 98%. Данные значения близки к значениям, полученным в нашем исследовании. В указанном исследовании авторы подчеркивают простоту использования данных правил.

В клинической практике наиболее распространены правила 40%, 50% и правило шести очагов. На наш взгляд, правило пяти очагов также может быть оптимальным для практического использования, поскольку, обеспечивая относительно высокий показатель специфичности и оптимальный показатель чувствительности, данный метод является простым в использовании и не занимает много времени у оператора. При этом очевидно, что полученные в нашем исследовании параметры чувствительности и специфичности правила пяти очагов являются недостаточными для самостоятельного использования в диагностике РС. Вероятно, комбинация правила пяти очагов (и вообще методов, использующих подсчет очагов с СЦВ) с другими радиологическими и лабораторными маркерами, такими как корковые очаги, симптом парамагнитного кольца, олигоклональные полосы и т. д., может значительно увеличить чувствительность и специфичность подобной диагностической модели [13].

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки. Необходимо дальнейшее изучение диагностических возможностей подсчета очагов с СЦВ и его комбинаций с другими радиологическими и лабораторными маркерами РС.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимой диагностической роли СЦВ. Использование правила пяти очагов обеспечивает высокие показатели чувствительности и специфичности при относительной простоте использования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207-17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010
- Boyko A, Smirnova N, Petrov S, et al. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2016;(1):13. doi: 10.1186/s40893-016-0016-9
- Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8
- Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact

of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006583. Epub 2018 Oct 31.

- Мамыкина СА, Воскресенская ОН, Шмидт ТЕ, Гринюк ВВ. Двусторонний горизонтальный паралич зрака как единственное проявление демиелинизации в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):81-5. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85 [Mamykina SA, Voskresenskaya ON, Shmidt TE, Grinyuk VV. Bilateral horizontal gaze palsy as the only manifestation of demyelination in the central nervous system. *Rossiyskiy nevro-*

logicheskij zhurnal = Russian Neurological Journal. 2022;27(4):81-5. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85 (In Russ.)].

- Белов СЕ, Губский ИЛ, Лелюк ВГ, Бойко АН. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;23(3):131-5. doi: 10.47183/mes.2021.021 [Belov SE, Gubskiy IL, Lelyuk VG, Boyko AN. Central vein sign for differential diagnosis of demyelinating diseases of CNS. *Meditisina ekstremal'nykh situatsiy*. 2021;23(3):131-5. doi: 10.47183/mes.2021.021 (In Russ.)].

7. Chaaban L, Safwan N, Moussa H, et al. Central vein sign: A putative diagnostic marker for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2022 Mar;145(3):279-87. doi: 10.1111/ane.13553. Epub 2021 Nov 18.
8. Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(Прил. 1):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 [Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psychosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 (In Russ.)].
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
10. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, et al. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):623-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1405
11. Cortese R, Magnollay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology.* 2018 Apr 3;90(14):e1183-e1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000005256. Epub 2018 Mar 7.
12. Daboul L, O'Donnell CM, Amin M, et al. A multicenter pilot study evaluating simplified central vein assessment for the diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024 Jan;30(1):25-34. doi: 10.1177/13524585231214360. Epub 2023 Dec 13.
13. Cagol A, Cortese R, Barakovic M, et al; MAGNIMS Study Group. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024 Feb 1;81(2):143-53. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4737

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2023/24.02.2024/26.02.2024

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.

Набиев Ш.П. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>

Асведов М.Ш. <https://orcid.org/0009-0006-7976-9470>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>



Влияние реабилитации на независимость в повседневной жизни, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза

Пёхова Я.Г.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{2,3}, Беляева И.А.², Рябов А.С.², Вершинин А.А.¹, Бойко А.Н.^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»

Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32; ²Россия, 117997, Москва,

ул. Островитянова, 1; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Цель исследования – оценить влияние курса комплексной реабилитации на независимость в повседневной жизни, толерантность к физической нагрузке и качество жизни (КЖ) пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) в стадии ремиссии.

Материал и методы. Обследовано 38 пациентов с РРС (33 женщины и 5 мужчин; возраст – 41,6±7,7 года; EDSS – 4,0 [3,5; 5,0] балла, длительность РС – 8,0 [3,0; 21,0] года). Пациенты в условиях стационара получали комплексную реабилитацию в течение 2,5 нед. Обследование проводилось до и после курса реабилитации. Независимость в повседневной жизни исследовали с помощью шкалы функциональной независимости, теста «Встань и иди» и Шкалы баланса Берг. Толерантность к физической нагрузке оценивали посредством кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) на велоэргометре. Определяли потребление кислорода на высоте нагрузки ($VO_{2\text{ник}}$), процент от нормативного $VO_{2\text{ник}}$ и максимальную нагрузку в метаболических единицах (МЕТ). Скорость ходьбы измеряли по протоколу Davis в лаборатории SMART-D (Италия). КЖ определяли по опроснику SF-36 с оценкой физического функционирования (PF), общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT) и социального функционирования (SF). Когнитивные функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (MoCA), депрессию – по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Результаты. После завершения курса реабилитации значимо увеличились $VO_{2\text{ник}}$ (с 18,8±3,8 до 20,4±4,3 мл/кг/мин), процент от нормативного $VO_{2\text{ник}}$ (с 59±13 до 63±14%), максимальная нагрузка (с 5,4±1,2 до 5,8±1,2 МЕТ), ЧСС_{max} (со 140±14 до 147±13) и скорость ходьбы (с 0,84±0,29 до 0,97±0,28 м/с). В то же время, несмотря на улучшение, толерантность к физической нагрузке оставалась ниже нормативных значений. Показатели КЖ также стали выше и достигли популяционных значений, установленных для российской популяции, или превысили их: PF – с 45 до 52,2; GH – с 51 до 52; VT – с 45 до 50; SF – с 62,5 до 75. Также значимо уменьшилось количество баллов по BDI (с 9 до 6), а прирост по шкале MoCA имел тенденцию к значимым различиям ($p=0,064$).

Заключение. Курс комплексной реабилитации у пациентов с РРС в стадии ремиссии способствует повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению функциональной независимости и КЖ.

Ключевые слова: рассеянный склероз; реабилитация; депрессия; толерантность к физической нагрузке; усталость; качество жизни; кардиопульмональное тестирование; $VO_{2\text{ник}}$; метаболические единицы; частота сердечных сокращений.

Контакты: Михаил Юрьевич Мартынов; m-martin@inbox.ru

Для ссылки: Пёхова ЯГ, Мартынов МЮ, Беляева ИА, Рябов АС, Вершинин АА, Бойко АН. Влияние реабилитации на независимость в повседневной жизни, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-19-25

Effects of rehabilitation on functional independence in daily life, exercise tolerance and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Pekhova Ya.G.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{2,3}, Belayeva I.A.², Ryabov A.S.², Vershinin A.A.¹, Boiko A.N.^{2,3}

¹National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹32, Novy Arbat St., Moscow 121099, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Objective: to evaluate the efficacy of a comprehensive rehabilitation program on functional independence in daily life, exercise tolerance and quality of life (QoL) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in remission.

Material and methods. 38 patients with RRMS were analyzed (33 women and 5 men; age — 41.6 ± 7.7 years; EDSS — 4.0 [3.5; 5.0] points, duration of MS — 8.0 [3.0; 21.0] years). The patients received comprehensive rehabilitation in a hospital for 2.5 weeks. The examination was carried out before and after the rehabilitation program. Independence in daily activities was assessed using the Functional Independence Scale, the Get Up and Go Test and the Berg Balance Scale. Exercise tolerance was determined using a cardiopulmonary exercise test (CPET) on a cycle ergometer. The following parameters were measured: oxygen consumption during exercise ($VO_{2\text{ peak}}$ oxygen uptake), percentage from the predicted $VO_{2\text{ peak}}$ (% pred $VO_{2\text{ peak}}$) and maximal workload in metabolic units (MET). Walking speed was measured according to the Davis protocol in the SMART-D laboratory (Italy). QoL was determined using the SF-36 questionnaire, which assesses physical functioning (PF), general health (GH), vital activity (VT) and social functioning (SF). Cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive Scale (MoCA) and depression using the Beck Depression Inventory (BDI).

Results. After completion of the rehabilitation course, there was a significant increase in $VO_{2\text{ peak}}$ (from 18.8 ± 3.8 to 20.4 ± 4.3 ml/kg/min), % pred $VO_{2\text{ peak}}$ (from 59 ± 13 to $63 \pm 14\%$), maximal workload (from 5.4 ± 1.2 to 5.8 ± 1.2 MET), maximal heart rate (from 140 ± 14 to 147 ± 13) and walking speed (from 0.84 ± 0.29 to 0.97 ± 0.28 m/s). At the same time, despite an improvement the patients did not reach the age- and gender adjusted reference values for exercise tolerance. QoL indicators also increased, reaching or exceeding the populational values obtained for the Russian population: PF — from 45 to 52.2; GH — from 51 to 52; VT — from 45 to 50; SF — from 62.5 to 75. The number of points on the BDI also decreased significantly (from 9 to 6), and the increase on the MoCA scale had tendency to significant difference ($p=0.064$).

Conclusion. A comprehensive rehabilitation program in patients with RRMS in remission helps to increase exercise tolerance and improve functional independence and QoL.

Keywords: multiple sclerosis; rehabilitation; depression; exercise tolerance; fatigue; quality of life; cardiopulmonary exercise test; $VO_{2\text{ peak}}$; MET; heart rate.

Contact: Mikhail Yurievich Martynov; m-martin@inbox.ru

For reference: Pekhova YaG, Martynov MYu, Belayeva IA, Ryabov AS, Vershinin AA, Boiko AN. Effects of rehabilitation on functional independence in daily life, exercise tolerance and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhia-triya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-19-25

Реабилитация является неотъемлемой частью комплексного подхода к ведению пациентов с рассеянным склерозом (РС). Современная концепция реабилитации предусматривает сочетание различных методик. Наиболее важными являются двигательная реабилитация, физио- и эрготерапия, логопедическая, когнитивная и психологическая коррекция и другие методы в зависимости от особенностей течения заболевания [1, 2].

Исследования пациентов с РС показывают, что при значительном разнообразии симптомов заболевания наибольший вклад в ограничение жизнедеятельности вносят хроническая усталость (утомляемость) и двигательные расстройства, в первую очередь нарушения ходьбы [3, 4]. Синдром хронической усталости характерен для аутоиммунных заболеваний; при РС его встречаемость достигает 36,5–78,0% [5]. При РС выделяют физическую и когнитивную усталость [6].

В патофизиологии усталости и снижения общей (аэробной) выносливости у пациентов с РС рассматриваются две концепции. Первая основана на аргументации первоначального снижения физической активности в силу инвализации и соматических осложнений как причинных факторов ограничения активности. Вторая концепция связывает феномен усталости с дисфункцией (в том числе вследствие аутоиммунного процесса) гипоталамуса и других отделов головного мозга с нарушением вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что препятствует адаптивным реакциям во время физической и когнитивной деятельности [3, 7, 8].

В структуре реабилитации одним из ведущих направлений увеличения потребления кислорода и повышения физической выносливости являются аэробные тренировки. Современные подходы к реабилитации пациентов с РС основаны на положительных эффектах аэробных упражнений

в отношении увеличения переносимости физических нагрузок и активности в повседневной жизни, уменьшения утомляемости и улучшения качества жизни (КЖ) [9, 10]. Так, в метаанализе A. Torges-Costoso и соавт. (2022) [1] была показана наибольшая эффективность именно комбинированных аэробных и силовых упражнений в повышении толерантности к физическим нагрузкам и уменьшении утомляемости у пациентов с РС. Положительный эффект от комплексной реабилитации сохранялся 6–12 мес и более.

Толерантность к физической нагрузке можно оценить при помощи кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), которое может проводиться на беговой дорожке или на велоэргометре. У пациентов с нарушением походки или равновесия более предпочтительным является проведение КПНТ на велоэргометре. Кроме того, проведение КПНТ на велоэргометре позволяет более точно изменить рабочую нагрузку.

Одним из показателей, отражающих толерантность к физической нагрузке, является потребление кислорода, в частности уровень пикового потребления кислорода ($VO_{2\text{ пик}}$) и процент от нормативного для данного возраста и пола значения $VO_{2\text{ пик}}$. Уровень $VO_{2\text{ пик}}$ рассматривается как важный физиологический показатель здоровья и работоспособности как в здоровой популяции, так и при различных патологических состояниях, в том числе при РС [11, 12]. M. Langeskov-Christensen и соавт. [12] отмечают, что уровень $VO_{2\text{ пик}}$ является надежным маркером физического состояния у больных РС. По данным M. Heine и соавт. [13], у больных РС (возраст — $50,7 \pm 8,1$ года, EDSS — 2,5 [2,0; 3,0] балла) с субъективной утомляемостью отмечается снижение $VO_{2\text{ пик}}$ по отношению к группе сравнения.

В последние годы влиянию комплексной реабилитации на течение РС уделяется возрастающее внимание, в то же время актуальным остается выбор оптимальной продол-

жительности, длительности и интенсивности физических тренировок при РС, а также их переносимости.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комплексного курса реабилитации в отношении динамики функциональной независимости, толерантности к физической нагрузке и КЖ пациентов с ремиттирующим РС (РРС) в стадии ремиссии.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России совместно с кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в 2021–2022 гг.

В исследование включено 38 пациентов с РРС в стадии ремиссии [14], которые были направлены в стационар для прохождения реабилитации. Клинико-демографические характеристики пациентов отражены в табл. 1.

Критерии включения: РРС, стадия ремиссии; терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС); способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [15] ($2 < EDSS < 6$); отсутствие клинически значимой депрессии (≤ 15 баллов по BDI); сохранность когнитивных функций; независимость в передвижении (BBS ≥ 41 балла и TUG-тест ≤ 10 с). Все пациенты были осмотрены неврологом, а также кардиологом и/или терапевтом для выявления противопоказаний для проведения КПНТ.

Длительность курса реабилитации составила 2,5 нед. Процедуры были распределены в интервале с 9:00 до 17:00 с периодом отдыха между физическими нагрузками. Курс включал тренировку стереотипа ходьбы, постурального тонуса и равновесия и повышения выносливости к физическим нагрузкам при помощи аэробных тренировок. Также проводились занятия лечебной физкультурой, водные и физиопроцедуры. Время занятия на тренажерах составляло 10–25 мин и определялось индивидуально, в зависимости от переносимости нагрузки (табл. 2).

Независимость в повседневной жизни, мобильность и способность к самообслуживанию определялись с помощью Шкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM) и теста «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG). Функция равновесия исследовалась при помощи Шкалы баланса Берг (Berg Balance Scale, BBS). Для оценки КЖ использовался опросник качества жизни SF-36 (36-Item Short Form Survey). Оценивались физическое функционирование (Role-Physical Functioning, PF), общее состояние здоровья (General

Health, GH), жизненная активность (Vitality, VT) и социальное функционирование (Social Functioning, SF).

Толерантность к физической нагрузке определялась по КПНТ. Данное исследование позволяет оценить энергетические (метаболические) затраты в единицу времени при физической активности [16, 17]. При проведении КПНТ у пациентов с РС принято использовать велоэргометр, а не

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы, M \pm SD	41,6 \pm 7,7
Пол, женский/мужской, n (%)	33 (87) /5 (13)
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 21]
Длительность лечения (ПИТРС), годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [0; 13]
EDSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [3,5; 5,0]
MoCA, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [25; 28]
BDI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 13]

Таблица 2. Реабилитационный комплекс для пациентов с РС
Table 2. Rehabilitation complex for patients with MS

Методика реабилитации	Цель	Разовая длительность	Кратность (число процедур)
Нейросенсорная дорожка с БОС	Тренировка стереотипа ходьбы, равновесия и синергизма движений	10–20 мин	5 раз в неделю (14 процедур)
Стабилоплатформа с БОС	Тренировка постурального тонуса и равновесия	10–20 мин	5 раз в неделю (14 процедур)
Аэробные тренировки на велотренажере	Повышение толерантности к физическим нагрузкам	10–25 мин	6 раз в неделю (15 процедур)
Групповая лечебная гимнастика	Укрепление мышц нижних конечностей и тазового пояса	30 мин	6 раз в неделю (15 процедур)
Двухкамерные вихревые ванны для верхних и нижних конечностей	Улучшение микроциркуляции конечностей и проприоцептивной чувствительности	15 мин, чередование ручных и ножных ванн через день	5 раз в неделю (6 + 6 процедур)
Электростимуляция мышц	Стимуляция мышц – антагонистов спастичных мышц (два поля)	10 мин	5 раз в неделю (14 процедур)
Общие сухие углекислые ванны с температурой газа 28–32 °С	Улучшение микроциркуляции	15 мин	5 раз в неделю (14 процедур)

Примечание. БОС – биологическая обратная связь.

беговую дорожку, так как он требует меньших энергетических затрат на поддержание равновесия и координации [18]. КПНТ проводилось в первый и последний день курса реабилитации на велоэргометре системы Quark CPET (COSMED, Италия). При проведении теста использовался щадящий протокол со ступенчатым возрастанием нагрузки, с длительностью ступени 2 мин и шагом возрастания нагрузки 15 Вт.

При КПНТ исследовались следующие показатели:

- 1) пиковое потребление кислорода на высоте физической нагрузки (VO_2 пик);
- 2) процент от нормативного значения VO_2 пик в соответствии с возрастом и полом пациента. Данный показатель рассчитывается программой на основе индивидуальных параметров пациента (возраст, масса тела, рост) по сравнению с базой данных здоровой популяции соответствующего возраста, массы тела и роста;
- 3) максимальная выполненная нагрузка в метаболических единицах (MET); 1 MET – это эквивалент потребления кислорода в 3,5 мл на 1 кг массы тела, которое необходимо для получения энергии, расходуемой за 1 мин отдыха сидя. Количество достигнутых MET, в том числе при КПНТ, отражает интенсивность физической нагрузки [17, 19];

- 4) ЧСС_{max} – значение частоты сердечных сокращений на пике физической нагрузки и процент отклонения от нормы. Оценка ЧСС_{max} помогает в подборе интенсивности аэробных тренировок.

Также в качестве оценочного критерия реабилитации определялась скорость ходьбы (м/с). Скорость ходьбы относится к объективным показателям функциональной независимости в повседневной жизни и является надежным маркером эффективности реабилитации [20]. Скорость ходьбы измерялась по протоколу Davis в первый и последний день курса реабилитации в специализированной лаборатории SMART-D (Италия).

Когнитивные функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), депрессия – по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Статистический анализ выполнен с помощью программ Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, версия 23, 2015. В исследовании использовались методы описательной и сравнительной статистики. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей].

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Состояние пациентов до реабилитации. При включении в исследование все пациенты с РС были независимы в повседневной жизни, не имели выраженных нарушений мобильности и равновесия, и риск падений по BBS практически отсутствовал (табл. 3).

Опросник SF-36. При анализе показателей физического состояния (PF) и жизненной активности (VT) сумма баллов, набранная пациентами, была ниже средних значений, установленных для российской популяции [21]. Оценка общего состояния здоровья (GH) не выявила отличий от популяционных значений. При изучении социального функционирования (SF) были получены более высокие показатели, чем установленные для российской популяции.

Таблица 3. Динамика состояния пациентов с РС по клиническим шкалам в процессе реабилитации
Table 3. Dynamics of the condition of MS patients according to clinical scales during rehabilitation

Показатель	Нормативные значения	Значения у пациентов	
		до реабилитации	после реабилитации
FIM, баллы	18–126	124 [121; 125]	125 [123; 126] [*]
TUG, с	≤10 – норма; >10 и ≤20 – может передвигаться самостоятельно, но существует риск падений; >20 – требуется помощь при ходьбе	9,2 [8,4; 10,4]	7,8 [6,4; 9] [*]
BBS, баллы	0–20 – передвижение с помощью инвалидного кресла; 21–40 – ходьба с поддержкой, опорой; риск падений; 41–56 – полная независимость при передвижении	51 [49; 53]	54 [51; 55] [*]
SF-36, баллы:			
PF	55,15 [49,20; 57,13] [*]	45 [35; 56,25] [*]	52,5 [45; 75] ^{*,+}
GH	50,23 [44,03; 57,98] [*]	51 [39,2; 61,5]	52 [42; 72] ^{*,+}
VT	52,20 [43,10; 59,03] [*]	45 [35; 55] [*]	50 [42,5; 70] ^{*,+}
SF	52,27 [41,60; 57,61] [*]	62,5 [59,4; 75] [*]	75 [62,5; 100] ^{*,+}
MoCA-тест, баллы	–	27 [25; 28]	27 [25; 29] [*]
BDI, баллы	–	9 [4; 13]	6 [3,37; 9,25] [*]

Примечания. * – стандартизованные показатели для российской популяции, возрастная группа 35–44 года [21]; ^{*} – различия между значениями до и после курса реабилитации значимы при $z \leq -2,63$ и $p < 0,0086$; ^{*} – тенденция к значимым различиям между значениями до и после курса реабилитации при $z = -1,91$ и $p = 0,064$; ⁺ – различия между нормативными значениями и значениями до и после курса реабилитации значимы при $z \leq -2,18$ и $p < 0,039$.

Толерантность к физической нагрузке. Переносимость физической нагрузки была низкой. При КПНТ уровень $VO_{2\text{ пик}}$ достиг $18,8 \pm 3,8$ мл/кг/мин, что составило $59,4 \pm 13\%$ от нормативных возрастных значений $VO_{2\text{ пик}}$. Пациенты не достигали уровня средней толерантности к физической нагрузке. По метаболической шкале этот уровень $VO_{2\text{ пик}}$ соответствовал физической активности низкой/средней интенсивности ($5,4 \pm 1,2$ МЕТ), которую мог выполнить пациент на пике нагрузки (табл. 4).

Скорость ходьбы. Скорость ходьбы ≥ 1 м/с рассматривается как достаточная для поддержания активной жизнедеятельности и независимости при передвижении и в быту [22]. У пациентов с РС было выявлено снижение скорости до $0,84 \pm 0,29$ м/с (см. табл. 4).

ЧСС. Значения ЧСС при достижении предельной физической нагрузки были ниже нормативных показателей, рассчитанных с учетом возраста пациентов, и составляла $78,7\%$ от должных значений (см. табл. 4).

Динамика состояния пациентов после реабилитации. После реабилитации отмечено улучшение всех оцениваемых параметров. Улучшились независимость в повседневной жизни, мобильность и равновесие (см. табл. 3).

Опросник SF-36. Отмечено статистически значимое улучшение физического состояния (PF), жизненной активности (VT), общего состояния здоровья (GH) и социального функционирования (SF). После завершения реабилитации указанные выше показатели превысили аналогичные популяционные значения. Наибольшее улучшение было отмечено по разделам PF и SF. Прирост по разделу PF составил $17,1\%$, или $7,23$ балла (95% доверительный интервал $5,39-9,21$ балла), а по разделу SF – $18,6\%$, или $11,8$ балла (95% доверительный интервал $8,4-14,1$ балла; см. табл. 3).

Толерантность к физической нагрузке. Толерантность к физической нагрузке увеличилась. Это выразилось в повышении уровня $VO_{2\text{ пик}}$, процента от нормативного $VO_{2\text{ пик}}$, уровня максимальной физической нагрузки в МЕТ и прироста ЧСС. В то же время все указанные показатели оставались ниже нормативных значений с учетом пола и возраста (см. табл. 4).

Скорость ходьбы. После окончания реабилитации значимо возросла скорость ходьбы (см. табл. 4).

Депрессия и когнитивные функции. После завершения курса реабилитации отмечено уменьшение суммы баллов по BDI. Улучшение затрагивало только пациентов с исходной суммой баллов ≥ 10 . В этой подгруппе наблюдалась следующая динамика: до начала реабилитации – 12 [10; 14], после завершения реабилитации – $8,5$ [6; 13] ($z=-2,95$; $p=0,018$). Также отмечена тенденция к значимым различиям по MoCA-тесту до и после

курса реабилитации, которая была обусловлена улучшением у пациентов с исходной суммой баллов по BDI ≥ 10 (см. табл. 3).

Обсуждение. В данном исследовании были изучены эффективность курса комплексной реабилитации и его влияние на толерантность к физической нагрузке, независимость и качество повседневной жизни пациентов с РС в стадии ремиссии.

Оценка толерантности к физической нагрузке проводилась при помощи КПНТ. В нашем исследовании переносимость КПНТ была хорошей: не отмечено побочных эффектов и нарастания специфичной для РС симптоматики во время и после КПНТ. По данным L.E. van der Akker и соавт. [18], те или иные побочные эффекты регистрируются в $2,1\%$ случаев КПНТ. При этом ни в одном из исследований не сообщалось об обострении РС после КПНТ.

При поступлении на реабилитацию пациенты имели по шкалам FIM, BBS и TUG-тесту оценочные баллы, близкие к верхней границе, однако уровень своего физического функционирования (PF) и жизненной активности (VT) они оценивали ниже средних значений, установленных для российской популяции [21]. Таким образом, несмотря на независимость в повседневной жизни, пациенты с РС отмечали, что их физическая и жизненная активность была ограничена состоянием здоровья. Оценка

Таблица 4. Динамика скорости ходьбы и параметров общей выносливости у пациентов с РС до и после реабилитации

Table 4. Dynamics of walking speed and parameters of general endurance in patients with MS before and after rehabilitation

Показатель	Нормативные значения	Значения у пациентов	
		до реабилитации	после реабилитации
Скорость ходьбы, м/с	$1,39 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,29$	$0,97 \pm 0,28^*$
Толерантность к физической нагрузке:			
$VO_{2\text{ пик}}$, мл/кг/мин	$32,2 \pm 4,1^*$	$18,8 \pm 3,8$	$20,4 \pm 4,3^*$
процент от нормативных значений $VO_{2\text{ пик}}$ с учетом возраста и пола	<75% – низкая толерантность к физической нагрузке; 75–90% – средняя толерантность к физической нагрузке; >90% – высокая толерантность к физической нагрузке	59 ± 13	$63 \pm 14^*$
МЕТ	<4 МЕТ – физическая нагрузка низкой интенсивности; 4–6 МЕТ – физическая нагрузка средней интенсивности; 7–10 МЕТ – физическая нагрузка высокой интенсивности; ≥ 11 МЕТ – физическая нагрузка очень высокой интенсивности	$5,4 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,2^*$
ЧСС _{max}	$178 \pm 7^*$	140 ± 14	$147 \pm 13^*$

Примечания. * – нормативные показатели с учетом пола и возраста; * – нормативные показатели с учетом возраста (норма ЧСС_{max} = $220 - \text{возраст}$ в годах); * – различия между значениями до и после курса реабилитации значимы при $t > 3,81$ и $p < 0,0017$.

общего состояния здоровья (GH) соответствовала популяционным значениям, а показатели социального функционирования (SF) были выше популяционных значений. Исходные высокие показатели SF могут быть объяснены регулярным общением больных РС в пациентских сообществах и семейной поддержкой.

По данным ряда исследований, у пациентов с РС отмечается значительное снижение $VO_{2\text{ пик}}$ по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста и пола [11, 23]. Так, снижение $VO_{2\text{ пик}}$ до $21,7 \pm 6,4$ мл/кг/мин было отмечено М. Heine и соавт. [11] у больных РС в возрасте $50,7 \pm 8,1$ года с EDSS 2,5 [2,0; 3,0] балла. Согласно полученным нами данным, исходно у пациентов также наблюдалось снижение $VO_{2\text{ пик}}$ ниже возрастной нормы. Одной из причин снижения $VO_{2\text{ пик}}$ при РС может быть ухудшение биоэнергетических процессов в поперечнополосатой мускулатуре. Так, Т.В. Willingham и соавт. [24] отмечают, что при РС наблюдается развитие в скелетных мышцах гликолитического фенотипа, степень которого коррелирует с тяжестью инвалидизации по EDSS. Кроме этого, важно отметить, что в нашем исследовании уровень $VO_{2\text{ пик}}$ соответствовал нормативным показателям для женщин 55–60 лет и мужчин 60–65 лет [25], т. е. у пациентов с РС наблюдалось опережающее паспортный возраст на 15–20 лет снижение переносимости физической нагрузки, что позволяет предположить ускорение биологического старения вследствие заболевания. По метаболической шкале максимальная физическая нагрузка, достигнутая пациентами, соответствовала только уровню низкой/средней интенсивности и также была ниже возрастного уровня. В целом, важно отметить, что ускорение увеличения биологического возраста (старения) отмечается при ряде патологических состояний и заболеваний [26].

После завершения курса реабилитации было отмечено значимое улучшение независимости в повседневной жизни, мобильности и равновесия, показателей физического состояния (PF), жизненной активности (VT), общего состояния здоровья (GH) и социального функционирования (SF). Особенно значимый прирост наблюдался по разделам PF и SF. Улучшение по разделу SF, вероятно, было обусловлено постоянным контактом пациентов в стационаре, а также подгруппой пациентов с уменьшением суммы баллов по BDI после окончания реабилитации. При оценке когнитивных функций в целом в группе имелась тенденция к значимым различиям, которая была обусловлена только подгруппой с улучшением по BDI, что отражало влияние даже субклинических проявлений депрессии на когнитивные функции. Также улучшилась толерантность к физической нагрузке ($VO_{2\text{ пик}}$, процент от нормативного $VO_{2\text{ пик}}$, MET и ЧСС). В то же время, несмотря на улучшение, толерантность к физической нагрузке оставалась значимо ниже нормативных значений. Увеличение толерантности могло быть связано с улучшением метаболизма в мышечной ткани на фоне аэробных тренировок. Так, F. Manfredini и соавт. [27] после завершения курса реабилитации у больных РС (возраст – 56 ± 10 лет, EDSS – 6–7 баллов) наблюдали уменьшение содержания лактата при одновременном повышении уровня пирувата и глутатиона и улучшении соотношения лактат/пируват.

Заключение. Курс стационарной комплексной реабилитации повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает КЖ у пациентов с РС в стадии ремиссии. Настоящий алгоритм реабилитации хорошо переносится пациентами, что позволяет применять его в стационарных отделениях в период ремиссии РС, а также рассматривать возможность его адаптации для амбулаторного звена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Torres-Costoso A, Martinez-Vizcaino V, Reina-Gutierrez S, et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta-analysis comparing different types of exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(5):970-987.e18. doi: 10.1016/j.apmr.2021.08.008
- Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2
- Patejdl R, Zettl UK. The pathophysiology of motor fatigue and fatigability in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:891415. doi: 10.3389/fneur.2022.891415
- Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JA. Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(9):1826-39. doi: 10.1016/j.apmr.2021.01.078
- Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol.* 2021;21(1):468. doi: 10.1186/s12883-021-02396-1
- Paul RH, Beatty WW, Schneider R, et al. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol.* 1998;5(3):143-8. doi: 10.1207/s15324826an0503_5
- Gervasoni E, Bove M, Sinatra M, et al. Cardiac autonomic function during postural changes and exercise in people with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:85-90. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.003
- Opara JA, Brola W, Wylegala AA, Wylegala E. Uthoff's phenomenon 125 years later – what do we know today? *J Med Life.* 2016;9(1):101-5.
- Klaren RE, Sandroff BM, Fernhall B, Motl RW. Comprehensive profile of cardiopulmonary exercise testing in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Sports Med.* 2016;46(9):1365-79. doi: 10.1007/s40279-016-0472-6
- Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(6):905-23. doi: 10.1007/s40279-015-0307-x
- Heine M, van den Akker LE, Verschuren O, et al; TREFAMS-ACE Study Group. Reliability and responsiveness of cardiopulmonary exercise testing in fatigued persons with multiple sclerosis and low to mild disability. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122260. doi: 10.1371/journal.pone.0122260
- Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, et al. Validity and reliability of $VO_{2\text{ max}}$ measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;342:79-87. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.028
- Heine M, Hoogervorst EL, Hacking HG, et al. Validity of maximal exercise testing in people with multiple sclerosis and low to moderate levels of disability. *Phys Ther.* 2014;94(8):1168-75. doi: 10.2522/ptj.20130418
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302. doi: 10.1002/ana.22366

15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
16. Mezzanin A, Agostoni P, Cohen-Solal A. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):249-65. doi: 10.1097/HJR.0b013e32832914c8
17. Balady GJ, Arena R, Sietsem K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;(122):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
18. Van den Akker LE, Heine M, van der Veldt N, et al. Feasibility and safety of cardiopulmonary exercise testing in multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(11):2055-66. doi: 10.1016/j.apmr.2015.04.021
19. Silvapulle E, Darvall J. Subjective methods for preoperative assessment of functional capacity. *BJA Educ*. 2022;22(7):249-57. doi: 10.1016/j.bjae.2022.02.007
20. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act*. 2015;23(2):314-22. doi: 10.1123/japa.2013-0236
21. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852 [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852 (In Russ.)].
22. Alves F, Cruz S, Ribeiro A, et al. Walkability index for elderly health: a proposal. *Sustainability*. 2020;12(18):7360. doi: 10.3390/su12187360
23. Herdy AH, Uhlendorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):54-9. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000155
24. Willingham TB, Backus D, McCully KK. Muscle dysfunction and walking impairment in women with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2019;21(6):249-56. doi: 10.7224/1537-2073.2018-020
25. Letnes JM, Nes BM, Wisloff U. Age-related decline in peak oxygen uptake: cross-sectional vs. longitudinal findings. A review. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;16:200171. doi: 10.1016/j.ijcrp.2023.200171
26. Oh HS, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature*. 2023;624(7990):164-72. doi: 10.1038/s41586-023-06802-1
27. Manfredini F, Straudi S, Lamberti N, et al. Rehabilitation improves mitochondrial energetics in progressive multiple sclerosis: the significant role of robot-assisted gait training and of the personalized intensity. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):834. doi: 10.3390/diagnostics10100834

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.01.2024/02.04.2024/03.04.2024

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.

Пехова Я.Г. <https://orcid.org/0000-0002-2754-1021>

Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Беляева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-2071-3345>

Рябов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2071-3345>

Вершинин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5734-9903>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта



Пизов Н.А., Баранова Н.С.

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

Цель исследования – оценить лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции и их взаимосвязи у мужчин в возрасте 18–50 лет с атеротромботическим (АТИ), лакунарным (ЛИ) и кардиоэмболическим (КЭИ) подтипами ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование было включено 89 мужчин с АТИ ($n=36$), ЛИ ($n=34$) и КЭИ ($n=19$). Всем проводилось нейровизуализационное, ультразвуковое обследование и лабораторные исследования сыворотки крови.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 5,3$ года. Основные факторы риска при АТИ, ЛИ и КЭИ включали: артериальную гипертензию (75; 97,8 и 73,7% случаев соответственно), дислипидемию (60; 41,3 и 42,1%), табакокурение (71,7; 67,4 и 52,6%), регулярное употребление алкоголя (35; 19,6 и 36,8%), ожирение (23,3; 8,7 и 15,8%), сахарный диабет (8,3; 6,5 и 10,5%). Более низкие показатели тканевого активатора плазминогена наблюдались у пациентов с КЭИ ($2,66 \pm 1,77$ нг/мл) по сравнению с пациентами с ЛИ ($3,38 \pm 3,0$ нг/мл) и АТИ ($3,48 \pm 2,45$ нг/мл). Уровень ингибитора активатора плазминогена-1 был значимо повышен при всех подтипах инсульта. Средний уровень растворимого тромбомодулина был самым высоким у пациентов с ЛИ ($100,86 \pm 58,22$ пг/мл) по сравнению с пациентами с АТИ ($96,37 \pm 85,71$ пг/мл) и КЭИ ($75,28 \pm 39,36$ пг/мл). Уровень асимметричного диметиларгинина был выше у пациентов с АТИ ($1,46 \pm 0,42$ мкмоль/л) и у пациентов с ЛИ ($0,79 \pm 0,37$ мкмоль/л), а у пациентов с КЭИ ($0,4 \pm 0,13$ мкмоль/л) он соответствовал референсным значениям.

Заключение. У мужчин в возрасте 18–50 лет с АТИ, ЛИ и КЭИ отмечены различия лабораторных показателей системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции и клинико-лабораторные взаимосвязи при различных подтипах ишемического инсульта.

Ключевые слова: мужчины; ишемический инсульт; биомаркеры сыворотки; фибриноген; тканевый активатор плазминогена; ингибитор активатора плазминогена-1; растворимый тромбомодулин; асимметричный диметиларгинин.

Контакты: Николай Александрович Пизов; pizov.n.a@gmail.com

Для ссылки: Пизов НА, Баранова НС. Лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-26-33

Laboratory indicators of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different subtypes of ischemic stroke

Pizov N.A., Baranova N.S.

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

Objective: to evaluate laboratory parameters of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction and their relationship in men aged 18–50 years with atherothrombotic (ATS), lacunar (LS) and cardioembolic (CES) stroke.

Material and methods. The study included 89 men with ATS ($n=36$), LS ($n=34$) and CES ($n=19$). Neuroimaging, ultrasound and laboratory blood serum analyses were performed in all patients.

Results. The mean age of the patients was 42.6 ± 5.3 years. The main risk factors for ATS, LS and CES included: arterial hypertension (75; 97.8 and 73.7% of cases, respectively), dyslipidemia (60; 41.3 and 42.1%), tobacco smoking (71.7; 67.4 and 52.6%), regular alcohol consumption (35; 19.6 and 36.8%), obesity (23.3; 8.7 and 15.8%), diabetes mellitus (8.3; 6.5 and 10.5%). Lower tissue plasminogen activator levels were found in patients with CES (2.66 ± 1.77 ng/ml) compared to patients with LS (3.38 ± 3.0 ng/ml) and ATS (3.48 ± 2.45 ng/ml). Plasminogen activator inhibitor-1 levels were significantly increased in all stroke subtypes. The mean level of soluble thrombomodulin was highest in patients with LS (100.86 ± 58.22 pg/ml) compared to patients with ATS (96.37 ± 85.71 pg/ml) and CES (75.28 ± 39.36 pg/ml). The level of asymmetric dimethylarginine was higher in patients with ATS (1.46 ± 0.42 μ mol/l) and in patients with LS (0.79 ± 0.37 μ mol/l), and in patients with CES (0.4 ± 0.13 μ mol/l) it was within the reference values.

Conclusion. We noted differences in laboratory parameters of the hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different stroke subtypes (ATS, LS and CES), as well as clinical and laboratory correlations.

Keywords: men; ischemic stroke; serum biomarkers; fibrinogen; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor-1; soluble thrombomodulin; asymmetric dimethylarginine.

Contact: Nikolay Alexandrovich Pizov; pizov.n.a@gmail.com

For reference: Pizov NA, Baranova NS. Laboratory indicators of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-26-33

Инсульт является сложным заболеванием с различными основными факторами риска (ФР) и этиологией. Как показывают современные данные, для оптимального лечения необходимо тщательное индивидуальное исследование этих состояний [1]. В настоящее время отмечены различия клинических и лабораторных показателей у мужчин и женщин с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [2], а также особенности ОНМК в различные возрастные периоды [3]. Предпринимаются интенсивные усилия по выявлению соответствующих визуализирующих, генетических биомаркеров или биомаркеров крови, которые способны отражать лежащую в основе ОНМК патофизиологию и полезны для принятия клинических решений. Биомаркерами могут быть белки, метаболиты, липиды и рибонуклеиновые кислоты. Их можно использовать по отдельности или в комбинации (панели, баллы, индексы) для повышения диагностической точности и возможности оценивать риск заболевания или клинический исход [4].

Одним из первых оцененных и наиболее узнаваемых биомаркеров инсульта является общий холестерин (ОХС). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) также относятся к числу наиболее известных биомаркеров, связанных с инсультом в результате атеротромбоза крупных артерий. Они самостоятельно связаны с наличием и распространенностью субклинического раннего системного атеросклероза. В настоящее время ЛПНП используются в качестве мишени для лечения [5]. Совсем недавно в ряде исследований были проанализированы другие параметры липидов, которые могут быть полезны для прогнозирования сосудистого риска. Показано, что низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышает риск внутричерепного атеросклеротического стеноза [6].

Интерес к фибриногену (ФГ) возрос после публикации в 1986 г. результатов исследования связи ФГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. ФГ представляет собой гликопротеин, состоящий из трех пар связанных дисульфидными полипептидных цепей. Он синтезируется в основном в гепатоцитах и имеет период полураспада в плазме крови у человека 3–4 дня [8]. ФГ также является белком острой фазы без специфичности [9]. Уровень ФГ в крови может повышаться при различных ССЗ [7, 10]. Повышенный уровень ФГ может привести к повышению вязкости плазмы и агрегации эритроцитов, усилению тромбогенеза и сосудистой реактивности, нарушению целостности эндотелиального слоя, что приводит к сосудистой дисфункции [8, 10, 11].

Баланс фибринолитической активности определяют активатор плазминогена тканевого типа (t-PA) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), которые синтезируются и секретируются эндотелиальными клетками [12]. PAI-1 принадлежит к семейству серпинов (ингибиторов серпино-

вых протеиназ) и является природным специфическим ингибитором активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа. PAI-1 выступает в качестве реагента острой фазы при инсульте. Он может быть связан с гиперкоагуляцией как возможной причиной ишемического инсульта (ИИ) [13].

Тромбомодулин (ТМ) обычно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, где он регулирует активность белка С в сочетании с тромбином. Часть ТМ находится в растворимой (или циркулирующей) форме. Считается, что повышенный уровень ТМ в плазме отражает повреждение эндотелия [14].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является аминокислотой природного происхождения [15]. В последние десятилетия АДМА привлек к себе большое внимание, поскольку является эндогенным ингибитором продукции оксида азота [16]. Несколько исследований показали, что повышенный уровень АДМА связан с процессом атеросклероза и эндотелиальной дисфункцией [17, 18]. Уровни АДМА значительно различаются в плазме крови пациентов с цереброваскулярной патологией [19]. Было отмечено, что АДМА может быть возможным биомаркером риска ИИ, поскольку у здоровых людей его уровень значительно ниже, чем у пациентов с ИИ [20]. Повышенный уровень АДМА параллельно со снижением уровня оксида азота в сыворотке крови у пациентов с инсультом был идентифицирован как независимый ФР развития ИИ [21].

Цель исследования – оценить уровни некоторых показателей сыворотки крови, отражающих параметры гемостаза (фибриноген, растворимый фибрин-мономерный комплекс – РФМК, t-PA, PAI-1), липидного обмена, нарушение функции эндотелия и повреждение сосудистой стенки (растворимый ТМ – рТМ), а также маркер воспаления (АДМА) у мужчин в возрасте 18–50 лет с различными подтипами ИИ.

Материал и методы. Исследование было проведено на выборке из 89 мужчин с ИИ, поступивших в сосудистый центр в период до пандемии COVID-19. Подтип ИИ определялся на основании исследования ORG 10172 (TOAST) [22], согласно которому в исследуемой группе было 19 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), 34 – с лакунарным инсультом (ЛИ) или инсультом на фоне окклюзии мелких сосудов и 36 – с атеротромботическим инсультом (АТИ) или инсультом на фоне атеросклероза крупных артерий. Лабораторное исследование, включавшее клинический и биохимический анализ крови, липидный спектр, определение фибриногена и РФМК, было выполнено в течение первых суток от момента развития инсульта. Определение t-PA, PAI-1, р-ТМ и АДМА проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью программируемого фотометра ImmunoChem-2100 на 3-и сутки от развития инсульта.

В качестве основных ФР развития ИИ были выделены [23, 24]:

- артериальная гипертензия (АГ) в хронической стадии – систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст., или постоянный прием пациентом гипотензивных препаратов до ИИ;
- сахарный диабет (СД) – уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прием пациентом противодиабетических препаратов до ИИ;
- дислипидемия – в сыворотке крови натощак уровень триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л и уровень ЛПНП $>3,4$ ммоль/л или прием пациентом препаратов для снижения уровня холестерина до ИИ;
- табакокурение – предыдущее или текущее курение сигарет с уточнением количества выкуриваемых в день сигарет;
- регулярное употребление алкоголя, в том числе накануне развития инсульта, со слов самого пациента или его родственников;
- ожирение – индекс массы тела ≥ 25 .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского

университета Минздрава России (протокол №26 от 11.10.2018).

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 50 лет; ИИ с развитием инфаркта, подтвержденного нейровизуализационными данными; кардиоэмболический, лакунарный или атеротромботический подтип ИИ; подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии невключения: ИИ, обусловленный редкими причинами (диссекция артерий, васкулиты, тромбофилии); ИИ с неустановленной причиной; пациенты с двумя и более потенциальными причинами ИИ; транзиторная ишемическая атака; геморрагический инсульт.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 27. Использовался критерий корреляции Пирсона как метод параметрической статистики и U-критерий Манна–Уитни как метод непараметрической статистики.

Результаты. В исследуемой группе средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 5,3$ года (от 22 до 50 лет). Средний возраст пациентов с ЛИ составил $41,4 \pm 3,4$ года (от 22 до 50 лет), при КЭИ – $43,2 \pm 6,4$ года (от 32 до 50 лет) и при АТИ – $43,3 \pm 3,8$ года (от 33 до 50 лет). Частота встречаемости основных ФР у пациентов с разными подтипами ИИ представлена на рисунке. Наряду с этими ФР в подгруппе пациентов с КЭИ в 42,1% случаев выявлялось нарушение ритма сердца. Атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) магистральных артерий головы (МАГ) определялись у всех пациентов с АТИ, в 56,5% случаев среди пациентов с ЛИ и в 36,8% – среди пациентов с КЭИ.

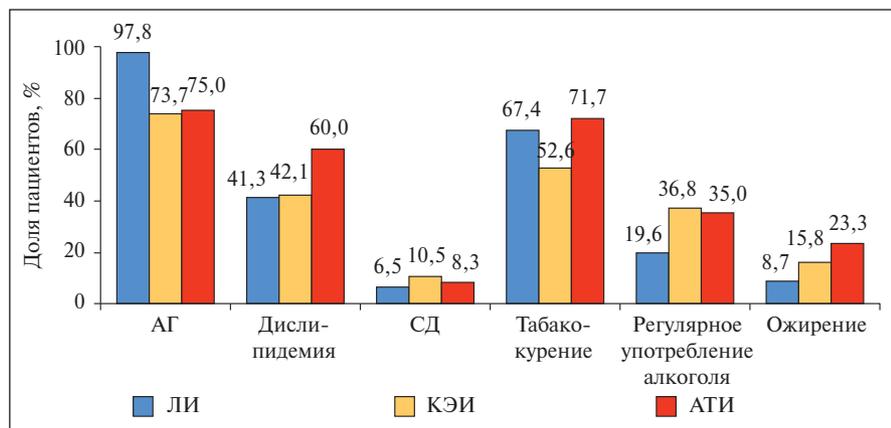
Показатели липидного обмена у пациентов с различными подтипами ИИ представлены в табл. 1.

Наиболее высокие уровни ОХС и ТГ отмечены у пациентов с АТИ ($5,59 \pm 1,13$ и $2,46 \pm 1,56$ ммоль/л соответственно) по сравнению с КЭИ ($4,8 \pm 1,52$ и $1,95 \pm 1,25$ ммоль/л) и ЛИ ($4,72 \pm 1,27$ и $1,68 \pm 0,88$ ммоль/л).

В результате корреляционного анализа были выявлены следующие ассоциации различных показателей липидного обмена у пациентов с АТИ и КЭИ (табл. 2).

Также у пациентов с АТИ выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем ЛПНП и уровнем рТМ ($r=0,370$; $p \leq 0,05$), а у пациентов с КЭИ – между уровнем рТМ и наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,501$; $p \leq 0,05$).

Показатели системы гемостаза у пациентов с различными подтипами ИИ отображены в табл. 3.



Частота встречаемости основных ФР у пациентов с ЛИ, КЭИ, АТИ
Frequency of the main risk factors in patients with LS, CES, ATS

Таблица 1. Показатели липидного обмена в зависимости от подтипа ИИ (n=89)

Table 1. Indicators of lipid metabolism depending on the subtype of IS (n=89)

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ (n=36)	ЛИ (n=34)	КЭИ (n=19)
ОХС, ммоль/л	$5,59 \pm 1,13$ (3,13–8,0)	$4,72 \pm 1,27$ (2,65–7,97)**	$4,8 \pm 1,52$ (2,9–8,27)*
ТГ, ммоль/л	$2,46 \pm 1,56$ (0,61–7,72)	$1,68 \pm 0,88$ (0,55–5,6)**	$1,95 \pm 1,25$ (0,72–6,18)
ЛПНП, ммоль/л	$2,75 \pm 1,01$ (0,38–5,5)	$2,79 \pm 0,95$ (1,2–4,72)	$2,54 \pm 1,27$ (0,52–5,2)
ЛПОНП, ммоль/л	$1,06 \pm 0,96$ (0,27–4,5)	$0,66 \pm 0,29$ (0,25–1,37)	$0,75 \pm 0,62$ (0,33–1,66)
ЛПВП, ммоль/л	$1,09 \pm 0,39$ (0,26–1,95)	$1,37 \pm 1,2$ (0,59–8,75)	$1,4 \pm 0,59$ (0,26–2,66)*

Примечания. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности. * – $p \leq 0,05$ при сравнении АТИ и КЭИ; ** – $p \leq 0,001$ при сравнении АТИ и ЛИ. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, в скобках – диапазон значений (min–max).

У обследуемых пациентов независимо от подтипа ИИ на момент поступления уровень РФМК был выше нормы (норма – от 3,36 до 4,0 мг/100 мл). Самый высокий уровень РФМК наблюдался у пациентов с АТИ, чуть ниже – при ЛИ и самый низкий – при КЭИ. Уровень ФГ также был выше у пациентов с АТИ, ниже при ЛИ и соответствовал нормальным значениям при КЭИ.

Значимые корреляции (по Пирсону) уровня ФГ и РФМК у пациентов с различными подтипами ИИ представлены в табл. 4. В подгруппе с ЛИ острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе не было ни у одного пациента.

По результатам исследования, более низкие показатели t-РА наблюдались у пациентов с КЭИ по сравнению с пациентами с ЛИ и АТИ. При этом было отмечено, что у пациентов с АТИ более высокие уровни ФГ и РФМК ассоциировались с более низким уровнем t-РА ($r=-0,334$; $p\leq 0,05$ и $r=-0,898$; $p\leq 0,05$ соответственно).

Уровень РА1-1 был значимо повышен при всех подтипах ИИ (диапазон нормальных значений концентрации РА1-1 определен как 7–43 нг/мл) и был самым высоким у пациентов с КЭИ. В группе пациентов с КЭИ высокие уровни РА1-1 ассоциировались с перенесенным ОНМК в анамнезе ($r=0,590$; $p\leq 0,001$).

Среди показателей, оценивающих функции эндотелия и/или повреждения сосудистой стенки, уровень рТМ был самым высоким у пациентов с ЛИ – $100,86\pm 58,22$ пг/мл ($22,27-226,92$ пг/мл) по сравнению с пациентами с АТИ – $96,37\pm 85,71$ пг/мл ($23,68-548,67$ пг/мл) и КЭИ – $75,28\pm 39,36$ пг/мл ($25,35-173,59$ пг/мл). У пациентов с АТИ выявлена умеренная положительная корреляция рТМ и ЛПНП ($r=0,370$; $p\leq 0,05$), у пациентов с КЭИ – рТМ с наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,501$; $p\leq 0,05$) и более высоким баллом NIHSS при выписке ($r=0,415$; $p\leq 0,05$), у пациентов с ЛИ – с наличием СД ($r=0,325$; $p\leq 0,05$).

Средний уровень АДМА был выше у пациентов с АТИ ($1,46\pm 0,42$ мкмоль/л) и у пациентов с ЛИ ($0,79\pm 0,37$ мкмоль/л), в то время как средние значения у пациентов с КЭИ ($0,4\pm 0,13$ мкмоль/л) соответствовали референсным показателям (в сыворотке крови здоровых лиц концентрация АДМА составляет от 0,4 до 0,6 мкмоль/л [25]). Уровень АДМА значимо отличался у пациентов с АТИ по сравнению с ЛИ ($p\leq 0,001$) и КЭИ ($p\leq 0,001$) и у пациентов с ЛИ по сравнению с КЭИ ($p\leq 0,001$). У пациентов с АТИ более высокие уровни АДМА ассоцииро-

вались с другими параметрами гемостаза – уровнем тромбоцитов ($r=0,335$; $p\leq 0,05$) и РФМК ($r=0,750$; $p\leq 0,05$). У пациентов с КЭИ зарегистрирована положительная корреляция между уровнем АДМА и наличием АГ ($r=0,339$; $p\leq 0,05$), а у пациентов с ЛИ – с курением ($r=0,324$; $p\leq 0,05$).

Обсуждение. Дислипидемия является одним из основных ФР развития ИИ. Полученные нами значения показателей липидного обмена у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ИИ сопоставимы с данными других исследований. В ряде исследований ИИ у молодых людей отмечено, что дислипидемия была наиболее распространенным ФР [26, 27]. ЛПНП являются независимым ФР развития ИИ [28]. Многочисленные предыдущие исследования установили связь повышенного уровня ЛПНП с риском неблагоприятного исхода на фоне ССЗ [29, 30]. В недавно проведенном исследовании показано, что повышенный некорри-

Таблица 2. *Корреляции показателей липидного обмена у пациентов с АТИ и КЭИ*

Table 2. *Correlations of lipid metabolism parameters in patients with ATS and CES*

Показатель	ОХС	ТГ	ЛПНП
<i>АТИ</i>			
Ожирение	$r=0,386$; $p\leq 0,05$		
Толщина КИМ в бифуркации ОСА	$r=0,577$; $p\leq 0,001$		
рТМ	$r=0,370$; $p\leq 0,05$		
<i>КЭИ</i>			
Балл по шкале Рэнкин при выписке	$r=0,492$; $p\leq 0,05$	$r=0,346$; $p\leq 0,05$	$r=0,600$; $p\leq 0,05$

Примечание. КИМ – комплекса интима–медиа; ОСА – общая сонная артерия.

Таблица 3. *Показатели системы гемостаза в зависимости от подтипа ИИ (n=89)*

Table 3. *Hemostasis indicators depending on the subtype of IS (n=89)*

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ (n=36)	ЛИ (n=34)	КЭИ (n=19)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	$300,4\pm 96,0$ (82,0–634,0)	$256,7\pm 70,7$ (78,0–440,0)*	$266,5\pm 112,6$ (105,0–578,0)
ФГ, г/л	$3,5\pm 0,79$ (2,2–5,6)	$3,11\pm 0,67$ (2,0–4,71)*	$2,78\pm 0,76$ (1,3–3,8)*
РФМК, мг/100 мл	$14,61\pm 6,3$ (4,5–22,0)	$11,45\pm 8,68$ (3,5–28,0)	$6,0\pm 3,14$ (3,5–10,0)*
t-РА, нг/мл	$3,48\pm 2,45$ (0,3–9,68)	$3,38\pm 3,0$ (0,57–13,36)	$2,66\pm 1,77$ (0,19–5,34)
РА1-1, нг/мл	$135,86\pm 15,5$ (93,66–163,24)	$133,93\pm 17,55$ (101,08–169,6)	$137,93\pm 25,54$ (80,2–180,57)

Примечание. * – $p\leq 0,05$ при сравнении АТИ и ЛИ, АТИ и КЭИ. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$, в скобках – диапазон значений (min–max).

гированный исходный уровень ЛПНП ассоциировался с повышенным краткосрочным риском ИИ. Пациенты с ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л имели более высокий риск развития ИИ среди тех, кто не получал гиполипидемическую терапию [31]. В клинической практике важно измерение уровня ТГ у пациентов с инсультом, поскольку уровень ТГ является важным предиктором раннего неврологического ухудшения [32] и рецидива инсульта [33], а также известна связь уровня ТГ с инсультом на фоне атеросклероза крупных артерий [34].

Хорошо известна роль дислипидемии (повышения уровня проатерогенных ЛПНП) как решающего ФР повреждения эндотелия – ключевого звена в патогенезе атеросклероза и предиктора его развития [35, 36]. В нашем исследовании отмечена корреляция уровня ЛПНП с рТМ и рТМ с наличием атеросклеротического поражения МАГ, что отмечено рядом авторов, показавших связь между высоким уровнем рТМ и атеросклерозом сонных артерий [37, 38].

Несколько исследований подтвердили повышение уровня рТМ в плазме крови при инсульте [39, 40]. Нами выявлено, что уровень рТМ был самым высоким у пациентов с ЛИ по сравнению с пациентами с АТИ и КЭИ, что описано и в других исследованиях. Показано, что уровень рТМ связан с ЛИ и бессимптомным прогрессированием атеросклеротического стеноза сонной артерии [14]. Исследование пациентов с острым инфарктом головного мозга в Японии подтвердило, что концентрации рТМ коррелируют с тяжестью инсульта [40].

Известно, что гемостатический дисбаланс играет ключевую роль в патофизиологии ИИ [41]. Концентрация в плазме крови гемостатических биомаркеров – ФГ и t-РА – связана с риском инсульта, риском повторных событий и функциональными исходами [42–44]. Тромбоциты играют ключевую роль в тромбоэмболических заболеваниях и участвуют в патофизиологическом каскаде, приводящем к ИИ [45].

Значительный интерес представляет взаимосвязь между ФГ и ИИ [45]. Среди исследуемых нами мужчин с различными подтипами ИИ были выявлены значимые положительные корреляции ФГ с перенесенными ССЗ: при АТИ – с наличием перенесенного ОИМ в анамнезе, при КЭИ – с перенесенным ОНМК в анамнезе. Метаанализ опубликованных данных 31 проспективного исследования показал сильную связь повышенного уровня ФГ с риском ИИ после поправки на такие переменные, как пол, курение, артериальное давление и уровень липидов в крови, в регрессионной модели [46]. Кроме того, повышенные уровни ФГ были независимо связаны с ИИ у молодых людей [47]. В нескольких исследованиях также показана связь между уровнем ФГ в острый момент ИИ и клиническими исходами [48, 49].

РФМК является одним из биомаркеров фибринообразования, продуцируемым тромбин-опосредованным расщеплением фибриногена в гиперкоагуляционном состоянии, и, таким образом, может рассматриваться как претромботический маркер [50]. У обследуемых нами пациентов независимо от подтипа ИИ на момент поступления уровень РФМК был выше нормы. В нашем исследовании выявлены положительные значимые корреляционные связи уровня РФМК с тромбоцитами при всех подтипах ИИ и отмечено наличие более высокого уровня РФМК у пациентов с указанием на перенесенный ОИМ в анамнезе при АТИ и КЭИ, а также у пациентов с наличием ОНМК в анамнезе при ЛИ. В ряде исследований сообщается, что РФМК значительно повышен во время начальной фазы тромботической болезни, такой как инфаркт миокарда, в том числе у мужчин 45 лет и моложе [51, 52].

Известно, что уровень t-РА снижен у пациентов с тромботическими нарушениями. В нашем исследовании у пациентов с КЭИ наблюдались более низкие показатели t-РА по сравнению с пациентами с ЛИ и АТИ. Также было отмечено, что у пациентов с АТИ более высокие уровни ФГ и РФМК ассоциировались с более низким уровнем t-РА. PAI-1 является первичным ингибитором t-РА. Нами выявлено, что уровень PAI-1 был значимо повышен при всех подтипах ИИ и был самым высоким у пациентов с КЭИ, что отмечено и другими исследователями. Также отмечено, что в группе пациентов с КЭИ высокие уровни PAI-1 ассоциировались с перенесенным ОНМК в анамнезе. В метаанализе, включающем в общей сложности 27 исследований и 22 176 участников, повышенный уровень PAI-1 был в значительной степени связан с повышенным риском развития ИИ у пациентов с фибрилляцией предсердий [53]. Повышение уровня PAI-1 в плазме крови было связано с риском ИИ, тяжестью при поступлении и исходами после терапии [53–56].

В нашем исследовании у пациентов с КЭИ зарегистрирована положительная корреляция между уровнем

Таблица 4. *Корреляции ФГ и РФМК у мужчин с различными подтипами ИИ*

Table 4. *Correlations of fibrinogen and soluble fibrin monomer complex in men with different IS subtypes*

Показатель	Тромбоциты	ОИМ в анамнезе	ОНМК в анамнезе	NIHSS при выписке
<i>АТИ</i>				
ФГ	$r=0,752; p<0,05$	$r=0,440; p<0,05$		$r=0,627; p<0,05$
РФМК		$r=0,576; p<0,05$		
<i>КЭИ</i>				
ФГ			$r=0,570; p<0,05$	
РФМК	$r=0,899; p<0,05$	$r=0,921; p<0,05$		
<i>ЛИ</i>				
ФГ	$r=0,372; p<0,05$			$r=0,395; p<0,05$
РФМК	$r=0,501; p<0,05$		$r=0,629; p<0,05$	

АДМА и наличием АГ, а у пациентов с ЛИ — между уровнем АДМА и курением. Сходные результаты получены и другими исследователями. Повышенный уровень АДМА признан отличительным признаком эндотелиальной дисфункции [57] и, как таковой, связан со многими ФР ССЗ [58, 59].

Наше исследование имеет *ограничения*. Нами не была использована группа сравнения — мужчины соответствующего возраста без ИИ, поскольку основной целью исследования было сравнение лабораторных показателей у пациентов с различными подтипами ИИ.

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены изменения лабораторных показателей системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин молодого возраста с различными

подтипами ИИ. Увеличение уровней ЛПНП, ОХС и ТГ — проатерогенных показателей липидограммы — отмечалось у пациентов не только с АТИ, но и с КЭИ, у которых оно ассоциировалось с большей степенью ограничения жизнедеятельности на момент выписки. Повышение тромбогенного потенциала крови ассоциировалось с наличием острых сосудистых событий (ОИМ, ОНМК) в анамнезе при всех подтипах инсульта, а у пациентов с АТИ и ЛИ — также с худшими исходами после инсульта. Повышение уровня рТМ отмечено во всех подгруппах ИИ, а повышение содержания АДМА — при АТИ и ЛИ. Увеличение уровней этих биомаркеров ассоциировалось с наличием других сосудистых ФР и отражало наличие эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hinman JD, Rost NS, Leung TW, et al. Principles of Precision Medicine in Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):54-61. doi: 10.1136/jnnp-2016-314587. Epub 2016 Oct 19.
- Пизов НА, Пизова НВ. Острые нарушения мозгового кровообращения и пол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):70-4. doi: 10.17116/jnevro20171171270-74 [Pizov NA, Pizova NV. Sex differences in acute disturbances of cerebral blood circulation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):70-4. doi: 10.17116/jnevro20171171270-74 (In Russ.)].
- Пизова НВ. Ишемический инсульт и возраст. *Поликлиника*. 2023;3(2):49-52. Доступно по ссылке: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_49-52.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf) [Pizova NV. Ischemic stroke and age. *Poliklinika*. 2023;3(2):49-52. Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_49-52.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf) (In Russ.)].
- Jickling GC, Sharp FR. Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):915-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005604. Epub 2015 Feb 5.
- Kigka VI, Potsika V, Mantzaris M, et al. Serum biomarkers in carotid artery disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 18;11(11):2143. doi: 10.3390/diagnostics11112143
- Qian Y, Pu Y, Liu L, et al. Low HDL-C level is associated with the development of intracranial artery stenosis: Analysis from the Chinese IntraCranial AtheroSclerosis (CICAS) study. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e64395. doi: 10.1371/journal.pone.0064395
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet*. 1986 Sep 6;2(8506):533-7. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90111-x
- Tyagi N, Roberts AM, Dean WL, et al. Fibrinogen induces endothelial cell permeability. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jan;307(1-2):13-22. doi: 10.1007/s11010-007-9579-2. Epub 2007 Sep 12.
- Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19(2):104-7. doi: 10.1055/s-2007-994012
- Muradashvili N, Tyagi N, Tyagi R, et al. Fibrinogen alters mouse brain endothelial cell layer integrity affecting vascular endothelial cadherin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 7;413(4):509-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.133. Epub 2011 Sep 2.
- Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Jan;198(1):1-13. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02037.x. Epub 2009 Sep 1.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):871-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01172-4
- Hu X, Zan X, Xie Z, et al. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. *Mol Neurobiol*. 2017 Jan;54(1):328-41. doi: 10.1007/s12035-015-9549-8. Epub 2016 Jan 7.
- Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):424-32. doi: 10.1093/brain/awg040
- Tain Y-L, Hsu C-N. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 6;9(3):92. doi: 10.3390/toxins9030092
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Sep;20(9):2032-7. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2032
- Qin Z, Tang L, Huang Q, et al. A Systematic Review of the Correlation between Serum Asymmetric Dimethylarginine, Carotid Atherosclerosis and Ischaemic Stroke. *Eur J Clin Invest*. 2021 Aug;51(8):e13558. doi: 10.1111/eci.13558. Epub 2021 Jun 10.
- Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 28;13(12):15983-6004. doi: 10.3390/ijms131215983
- Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther*. 2007 Jun;114(3):295-306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.002. Epub 2007 Apr 1.
- Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) as a Possible Risk Marker for Ischemic Stroke. *J Neurol Sci*. 2010 Mar 15;290(1-2):12-5. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.020. Epub 2010 Jan 8.
- Ercan M, Mungan S, Güzel I, et al. Serum asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in Turkish patients with acute ischemic stroke. *Adv Clin Exp Med*. 2019 May;28(5):693-8. doi: 10.17219/acem/78360
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
- Ohya Y, Matsuo R, Sato N, et al; Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One*. 2022 Jul 13;17(7):e0268481. doi: 10.1371/journal.pone.0268481. eCollection 2022.
- Максимова МЮ, Сазонова ВЮ. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):38-44.

- doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44 [Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44 (In Russ.)].
25. Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: Methodological considerations. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 May 15;851(1-2):42-50. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.09.023. Epub 2006 Oct 11.
26. Eltemamy MA, Tamayo A, Altarsha E, et al. Cerebrovascular Risk Profiles in a Saudi Arabian Cohort of Young Stroke Patients. *Front Neurol*. 2021 Nov 12;12:736818. doi: 10.3389/fneur.2021.736818. eCollection 2021.
27. Moond V, Bansal K, Jain R. Risk Factors and Subtyping of Ischemic Stroke in Young Adults in the Indian Population. *Cureus*. 2020 Nov 9;12(11):e11388. doi: 10.7759/cureus.11388
28. Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al; China Stroke Statistics 2019 Writing Committee. China Stroke Statistics 2019: A Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):211-39. doi: 10.1136/svn-2020-000457. Epub 2020 Aug 21.
29. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1637-43. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1. Epub 2020 Nov 10.
30. Valdes-Marquez E, Parish S, Clarke R, et al. Relative effects of LDL-C on ischemic stroke and coronary disease: a Mendelian randomization study. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):e1176-e1187. doi: 10.1212/WNL.0000000000007091. Epub 2019 Feb 20.
31. Pan Y, Wangqin R, Li H, et al. LDL-C levels, lipid-lowering treatment and recurrent stroke in minor ischaemic stroke or TIA. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Aug;7(4):276-84. doi: 10.1136/svn-2021-001317. Epub 2022 Mar 7.
32. Kwon HM, Lim JS, Park HK, Lee YS. Hypertriglyceridemia as a possible predictor of early neurological deterioration in acute lacunar stroke. *J Neurol Sci*. 2011 Oct 15;309(1-2):128-30. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.057. Epub 2011 Jul 23.
33. Park JH, Lee J, Ovbiagele B. Nontraditional serum lipid variables and recurrent stroke risk. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3269-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006827. Epub 2014 Sep 18.
34. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008 Mar 11;70(11):841-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000294323.48661.a9. Epub 2007 Dec 26.
35. Le Master E, Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jan 22;11(2):299-300. doi: 10.18632/aging.101778
36. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. *Cells*. 2023 May 1;12(9):1293. doi: 10.3390/cells12091293
37. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Cross-sectional association of soluble thrombomodulin with mild peripheral artery disease; the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. 2001 Aug;157(2):309-14. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00729-2
38. Kamtchum-Tatuene J, Mwangalika Kachingwe G, Mwandumba HC, et al. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in Malawian adults: A cross-sectional study. *eNeurologicalSci*. 2020 Jun28;20:100252. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100252
39. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Jun;18(3):289-93. doi: 10.1177/1076029611432744. Epub 2012 Jan 23.
40. Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):329-34. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00776.x
41. Slomka A, Switonska M, Sinkiewicz W, Zekanowska E. Assessing circulating factor VIIa-antithrombin complexes in acute ischemic stroke: a pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 May;23(4):351-9. doi: 10.1177/1076029616631424. Epub 2016 Feb 12.
42. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2300-5. doi: 10.1161/01.STR.0000141701.36371.d1. Epub 2004 Sep 2.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*. 1994 Apr 16;343(8903):940-3. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90064-7
44. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):86-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.634089. Epub 2011 Oct 20.
45. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Apr 23;7(4):100160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100160. eCollection 2023 May.
46. Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005 Oct 12;294(14):1799-809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799
47. Kristensen B, Malm J, Nilsson TK, et al. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2261-7. doi: 10.1161/01.str.29.11.2261
48. Hou HQ, Xiang XL, Pan YS, et al. Baseline or 90-day fibrinogen levels and long-term outcomes after ischemic stroke or TIA: results from the China national stroke registry III. *Atherosclerosis*. 2021 Oct 18;337:35-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.002. Online ahead of print.
49. Potpara TS, Polovina MM, Djikic D, et al. The association of CHA2DS2-VASc score and blood biomarkers with ischemic stroke outcomes: the Belgrade stroke study. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e106439. doi: 10.1371/journal.pone.0106439. eCollection 2014.
50. Hou H, Ge Z, Ying P, et al. Biomarkers of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):335-46. doi: 10.1007/s11239-012-0721-y
51. Lee LV, Ewald GA, McKenzie CR, Eisenberg PR. The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Apr;17(4):628-33. doi: 10.1161/01.atv.17.4.628
52. Saigo M, Waters DD, Abe S, et al. Soluble fibrin, C-reactive protein, fibrinogen, factor VII, antithrombin, proteins C and S, tissue factor, D-dimer, and prothrombin fragment 1 + 2 in men with acute myocardial infarction ≤ 45 years of age. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 1;94(11):1410-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.144
53. Wu N, Chen X, Cai T, et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015 Mar;31(3):278-86. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9.
54. Zeng L, Liu J, Wang Y, et al. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2013;69(2):68-75. doi: 10.1159/000342896. Epub 2012 Nov 14.

55. Johansson L, Jansson JH, Boman K, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):26-32. doi: 10.1161/01.str.31.1.26
56. Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2004 Jun;91(6):1146-51. doi: 10.1160/TH04-02-0097
57. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1842-7. doi: 10.1161/01.cir.98.18.1842
58. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020 Sep 20;9(9):3026. doi: 10.3390/jcm9093026
59. Gac P, Poreba M, Jurdziak M, et al. Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med*. 2020 Jan;29(1):63-70. doi: 10.17219/acem/111808

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.12.2023/11.03.2024/12.03.2024

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.

Пизов Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>

Баранова Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

Эффективность противопаркинсонической терапии в коррекции тремора по данным треморографии



Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Цель исследования — оценить эффективность противопаркинсонических препаратов разных групп с учетом частотно-амплитудных характеристик в коррекции дрожательного гиперкинеза при болезни Паркинсона (БП) под контролем треморографии.

Материал и методы. Наблюдались 172 пациента с верифицированным диагнозом БП. С учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на четыре группы, получившие один из четырех препаратов в монотерапии: агонисты дофаминовых рецепторов (АДР; прамипексол), препараты леводопы (Тидомет форте), холинолитики (бипериден), амантадины (амантадина сульфат). До начала лечения и после подобранной терапии пациентам проводилась треморография с исследованием частоты, амплитуды и протяженности тремора во времени в четырех стандартных пробах.

Результаты. Все противопаркинсонические препараты уменьшали тремор покоя, при этом эффективность прамипексола в лечении тремора на ранних стадиях заболевания была сопоставима с таковой леводопы. При усилении тяжести заболевания эффективность АДР снижалась, в то время как леводопы, наоборот, становилась более значимой. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал амантадина сульфат. Эффективность холинолитиков в отношении тремора высока, однако неоднородна.

Заключение. Показана целесообразность использования треморографии при выборе индивидуальной программы лечения для пациентов с дрожательным гиперкинезом при БП, а также подтверждена высокая эффективность леводопы при дрожательном гиперкинезе.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; тремор; лекарственная терапия; леводопы.

Контакты: Вероника Андреевна Богачева; ronika1988@mail.ru

Для ссылки: Богачева ВА, Захаров ДВ, Михайлов ВА. Эффективность противопаркинсонической терапии в коррекции тремора по данным треморографии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-34-40

Efficacy of antiparkinsonian therapy in tremor correction according to tremorography

Bogacheva V.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

Objective: to evaluate the efficacy of antiparkinsonian drugs of different groups considering the frequency-amplitude characteristics in the correction of tremulous hyperkinesia in Parkinson's disease (PD) using tremorography.

Material and methods. 172 patients with a confirmed diagnosis of PD were observed. Taking into account age and contraindications, patients were divided into four groups receiving one of four drugs in monotherapy: dopamine receptor agonists (ADR; pramipexole), levodopa (Tidomet forte), anticholinergics (biperiden), amantadines (amantadine sulfate). Before starting treatment and after completion of the selected therapy, patients underwent tremorography to analyse the frequency, amplitude and duration of tremor over time in four standard tests.

Results. All antiparkinsonian drugs reduced rest tremor, and the efficacy of pramipexole in treating tremor was comparable to that of levodopa in the early stages of the disease. As the severity of the disease increased, the efficacy of ADRs decreased, whereas levodopa became more important. Amantadine sulfate showed the lowest efficacy in rest tremor. The efficacy of anticholinergics against tremor is high but inconsistent.

Conclusion. We demonstrated feasibility of using tremorography in the selection of an individualised treatment programme for patients with shaking hyperkinesia in PD, and the high efficacy of levodopa in shaking hyperkinesia was confirmed.

Keywords: Parkinson's disease; tremor; drug therapy; levodopa.

Contact: Veronika Andreevna Bogacheva; ronika1988@mail.ru

For reference: Bogacheva VA, Zakharov DV, Mikhailov VA. Efficacy of antiparkinsonian therapy in tremor correction according to tremorography. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-34-40

Лекарственная терапия является основным методом лечения болезни Паркинсона (БП). Цель такого лечения — максимально возможное восстановление нарушенных функций и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. При решении вопроса о выборе тактики и сроках начала лекарственной терапии необходимо учитывать ряд обстоятельств: степень тяжести БП, возраст, доминирующую клиническую форму, известную клиническую эффективность препаратов и их побочные эффекты, наличие когнитивного дефицита, психоорганического синдрома; сопутствующие соматические заболевания и противопоказания [1], а также «личные факторы»: характер профессиональной деятельности, семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье, особенности его отношения к симптомам и лечению, особенности личности и др. [2]. Лечебная программа для каждого пациента должна быть индивидуализирована с учетом проявления отдельных симптомов заболевания, степени функциональной дезадаптации, а также возможных нежелательных явлений терапии.

Действие всех медикаментозных средств, применяемых при лечении БП, направлено на увеличение синтеза дофамина в мозге, стимуляцию выброса дофамина из пресинаптической терминали и/или блокирование его обратного поглощения пресинаптическими структурами, а задержку катаболизма дофамина, стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов, замедление гибели нейронов и прогрессирования заболевания [3, 4]. Основными противопаркинсоническими средствами являются: препараты леводопы (L-допы), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы ферментов метаболизма дофамина — катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы В (МАО-В), амантадины и центральные холинолитики, а также ингибиторы обратного захвата дофамина и агонисты 2А-аденозиновых рецепторов.

Учитывая неоднородность клинических проявлений, длительность заболевания, а также предполагаемое различие механизмов развития тремора при БП, можно предположить, что препараты, применяемые при БП, имеют разное влияние на симптомы заболевания, в том числе и на дрожательный гиперкинез [5–8]. Также необходимо отметить, что большинство клинических исследований, посвященных эффективности коррекции дрожательного гиперкинеза, основаны на субъективных оценках пациента и/или специалиста и не включают сравнение результативности более чем двух противопаркинсонических средств.

Тремор при БП может уменьшаться не только на фоне применения противопаркинсонических средств. Так, тремор покоя (ТрП) в большей степени корректируется противопаркинсоническими препаратами (леводопа, некоторые АДР, амантадин), а при треморе действия более эффективны блокаторы β -адренорецепторов [9]. Применяют и другие лекарственные средства, обладающие противотреморной активностью: пропранолол, гексамидин. Кроме этого, эффективны атенолол, алпразолам, антиконвульсанты (габепентин, топирамат). Еще один препарат, который показал хорошую эффективность при треморе, — это клозапин. ТрП и постуральный тремор (ПТр) с его помощью можно уменьшить у 72% пациентов с БП, а показатели тремора можно снизить на 64% [10]. Помимо антитреморного эффекта,

преимущество его антипсихотического действия может иметь значение у пациентов, страдающих психозом. В ряде случаев оправдана комбинация групп препаратов, которая определяется соотношением разных типов дрожания у конкретного больного.

Таким образом, несмотря на разнородность тремора и неодинаковый эффект противопаркинсонических препаратов, авторы подавляющего большинства обнаруженных нами в современной специализированной литературе исследований, касающихся влияния лекарственных средств на дрожательный гиперкинез, опирались на субъективные данные врача-исследователя и/или пациента, без учета количественных характеристик тремора, и, как следствие, результаты этих исследований нередко противоречили друг другу.

Цель нашего исследования — оценить эффективность противопаркинсонических препаратов разных групп в коррекции дрожательного гиперкинеза при БП под контролем треморографии с учетом частотно-амплитудных характеристик.

Материал и методы. Для оценки эффективности воздействия терапии на дрожательный гиперкинез было отобрано 172 пациента с верифицированным диагнозом «БП, дрожательная форма» (установленным по критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании), не получавших ранее специфической фармакотерапии [11]. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Согласно отечественным и мировым рекомендациям [12–17], с учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на четыре группы, получавшие один из четырех препаратов в монотерапии:

- 1) группа АДР (среди всех АДР был выбран прамипексол, как препарат, наиболее зарекомендовавший себя в коррекции тремора из этой группы);
- 2) группа леводопы (был выбран Тидомет форте — один из лидеров на российском рынке);
- 3) группа холинолитиков (в частности, бипериден, как наиболее доступный препарат);
- 4) группа амантадинов (был выбран амантадина сульфат, как препарат с лучшей переносимостью).

До начала лечения и после подобранной терапии пациентам проводилась треморография с исследованием частоты, амплитуды и протяженности тремора во времени (продолжительность тремора за определенный временной промежуток, выраженная в процентах) в четырех стандартных пробах. Окончание подбора терапии обуславливалось достижением желаемого результата (практически полное исчезновение тремора), или достижением максимальной терапевтической дозы, или достижением максимально переносимой дозы.

Для процедуры треморографии мы использовали полиграфический компьютерный усилитель «КАРДИ2-НП» с акселерометрическим датчиком AxSens (ТУ 4250-028-17635079–2011, сертификат соответствия № РОСС RU.МЛ04.Н00777). Устройство состоит из датчика тремора, микрокомпьютера и программы для обработки полученных данных. Датчик тремора представляет собой трехосевой акселерометр, который крепится на палец пациента и передает измерения тремора по трем координатным осям на устройство — треморограф. Анализ тремора по

трех координатным осям объединяется в отдельный сложный показатель общего перемещения на основании алгоритма математической обработки, который устраняет некоторые нетреморные сигналы (вращательные составляющие, направление относительно силы земного притяжения и другие искажения). Процедура измерения тремора, включающая перезакрепление устройства, длилась не более 10–15 мин и содержала исследование в четырех последовательных позициях конечностей. В первом положении руки удерживались вытянутыми вперед (исследование ПТр), во втором – руки находились в положении покоя (исследование ТрП). Третья проба – исследование ПТр с использованием стандартного «груза» (135 г). В четвертой пробе проводилось целенаправленное движение, например выполнялась пальценосовая проба (исследование кинетического тремора – КТр). При обследовании пациента запись каждой пробы выполнялась в течение 15 с последовательно на обеих руках.

При анализе треморографических данных учитывались средние значения в трех проведенных пробах следующих показателей: 1) частота тремора, Гц; 2) амплитуда тре-

мора (полученная с помощью математической обработки первичных данных в акселерометрических приборах), mG; 3) протяженность тремора во времени, %.

Данные, полученные в результате исследования, переносились на персональный компьютер для дальнейшего анализа с возможностью наглядного представления информации в виде графиков, таблиц, а также печатания результатов и хранения их в базе данных.

Статистическая обработка данных. В работе были использованы методы описательной статистики, оценка центральных тенденций (Me), подсчет средних значений (M) и стандартной ошибки среднего значения (m) для количественных показателей, производилась оценка нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также расчет частоты и процентной доли номинативных данных. Динамика состояния оценивалась путем сравнения с помощью Т-критерия Вилкоксона для зависимых выборок, также оценивались взаимосвязи между показателями с помощью коэффициента корреляции Спирмена, результаты учитывались при уровне значимости не ниже 95% ($p < 0,05$).

Группы значимо ($p < 0,05$) различались по возрасту, давности и стадии двигательных симптомов и стадии заболевания. По характеристикам тремора группы значимых различий не имели. Кроме того, все четыре группы показали значимую положительную корреляционную взаимосвязь ($p < 0,05$) частоты и амплитуды ПТр со стадией заболевания, а также частоты КТр со стадией заболевания. Общая клиническая характеристика группы пациентов отражена в таблице.

Результаты. В процессе лечения большинство пациентов отметили уменьшение дрожания и улучшение движений. Частота тремора в среднем по группам значимо не изменилась ($p > 0,05$).

На рис. 1 представлена динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе АДР ($n=50$), 13 пациентов которой получали прамипексол в средней дозе (4,27 мг/сут), а 37 пациентов – в максимальной дозе (4,5 мг/сут).

Выявлено значимое ($p < 0,05$) уменьшение амплитуды и протяженности тремора во времени. Амплитуда ТрП уменьшилась на 44% (на $11,23 \pm 2,04$). Протяженность ТрП уменьшилось на 32,16%.

Также мы сравнили изменение характеристик тремора у пациентов до 65 лет с общей средней брадикинезией $1,25 \pm 0,63$ балла по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) и старше

Общая клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

General clinical characteristics of the patients in the study groups

Показатель	Группа			
	АДР (n=50)	Л-допа (n=52)	холинолитик (n=45)	амантадин (n=25)
Возраст, годы	65,22±0,89 (65,50)	67,27±0,67 (68,00)	65,82±0,89 (65,00)	61,60±1,36 (63,00)
Давность начала двигательных симптомов, мес	15,04±1,12 (12,00)	15,42±0,97 (18,00)	14,73±1,14 (12,00)	9,08±0,86 (8,00)
Стадия БП по Хен–Яру	1,72±0,06 (2,00)	1,77±0,06 (2,00)	1,73±0,07 (2,00)	1,44±0,10 (1,00)
Частота, Гц:				
ТрП	4,63±0,08 (4,59)	4,69±0,07 (4,69)	4,95±0,09 (4,85)	4,80±0,14 (4,75)
ПТр	4,43±0,43 (5,04)	4,05±0,38 (4,99)	4,57±0,40 (5,23)	4,63±0,50 (5,22)
КТр	4,42±0,46 (5,46)	4,25±0,38 (5,04)	4,19±0,43 (4,98)	4,85±0,46 (5,26)
Амплитуда, mG:				
ТрП	36,76±7,95 (13,00)	41,46±10,82 (16,00)	37,38±12,52 (18,00)	31,08±8,85 (16,00)
ПТр	66,96±16,43 (21,00)	62,73±17,90 (16,00)	72,09±18,66 (32,00)	62,32±10,01 (58,00)
КТр	45,16±8,40 (21,50)	41,60±12,04 (14,00)	51,69±16,18 (13,00)	45,76±13,40 (27,00)
Протяженность во времени, %:				
ТрП	47,94±3,97 (50,50)	54,27±4,22 (58,50)	53,04±4,44 (60,00)	48,08±6,17 (44,00)
ПТр	39,02±5,06 (28,00)	38,35±5,35 (25,00)	40,20±5,32 (30,00)	34,64±6,46 (27,00)
КТр	18,94±3,21 (12,50)	23,96±3,33 (18,00)	15,38±2,69 (11,00)	13,28±1,92 (12,00)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$, в скобках указана медиана.

65 лет с общей средней брадикинезией $3,31 \pm 0,87$ балла по UPDRS. При детальном анализе полученных результатов было выявлено, что у пациентов до 65 лет с начальными проявлениями двигательных нарушений отмечалось уменьшение ТрП на 45% от исходного, а у пациентов старше 65 лет с длительностью заболевания более одного года ТрП уменьшился всего на 14%.

В среднем по группе при анализе данных безотносительно давности заболевания амплитуда уменьшилась на 17% (на $9,73 \pm 1,93$ mG), протяженность ПТр также уменьшилась на 17%.

Амплитуда КТр уменьшилась на 13% (на $5,21 \pm 0,52$ mG), а протяженность – на 3,5%.

Таким образом, результаты лечения отражают эффективность препарата в отношении всех видов тремора, с преимущественным влиянием на ТрП. Наш анализ подтвердил, что прамипексол больше ориентирован на пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений и преимущественно с ТрП. Кроме того, нами показано, что эффективность АДР снижается в старшей возрастной группе и при увеличении стажа заболевания. Также следует учитывать, что высокую эффективность прамипексола нельзя экстраполировать на все АДР вследствие различной аффинности препаратов к разным дофаминовым рецепторам.

Препараты леводопы (Тидомет форте) также показали высокую эффективность в отношении ТрП. В среднем по группе значимо ($p < 0,05$) изменялась частота ПТр (увеличение на 2,8%).

На рис. 2 показана динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе лечения препаратами леводопы, пациенты которой получали препарат в средней суточной дозе 750 мг/сут.

Таким образом, в указанной группе амплитуда ТрП в процессе лечения уменьшилась в среднем на 34% (на $10,52 \pm 1,27$ mG), а протяженность тремора во времени – на 35%. Амплитуда ПТр уменьшилась на 10% (на $5,7 \pm 1,38$ mG), протяженность – на 20,6%. Амплитуда КТр уменьшилась на 9% ($3,43 \pm 0,71$ mG), протяженность – на 11%.

Как и в группе, получавшей АДР, мы проанализировали изменение характеристик тремора у пациентов до 65 лет с общей средней брадикинезией $2,71 \pm 0,66$ балла по UPDRS и у пациентов старше 65 лет с общей

средней брадикинезией $3,81 \pm 0,46$ балла по UPDRS. Более значимое уменьшение дрожательного гиперкинеза – на 42% – отмечалось у пациентов старшей возрастной группы и с большей длительностью заболевания.

На рис. 3 показана динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе лечения холинолитиками, 28 пациентов которой получали бипериден в средней дозе 5,03 мг/сут, что было обусловлено достижением терапевтического эффекта или ограничивалось появлением побочных эффектов. Семнадцать пациентов получали бипериден в максимальной дозе. Учитывая возрастание побоч-

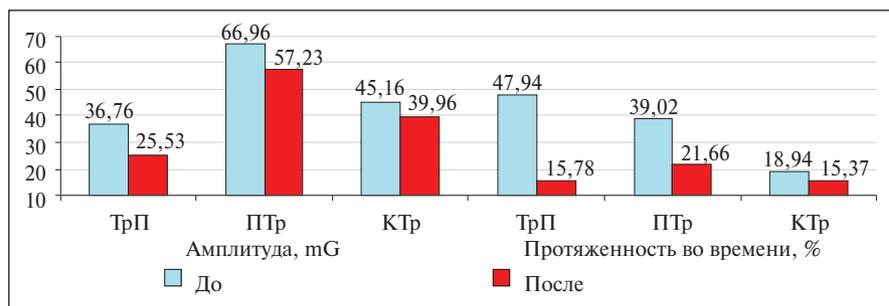


Рис. 1. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения прамипексолом. Значимость различий по сравнению с уровнем до лечения – $p < 0,05$ (здесь и на рис. 2–4)

Fig. 1. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with pramipexole. Significance of differences compared to pre-treatment levels – $p < 0,05$ (here and in Fig. 2–4)

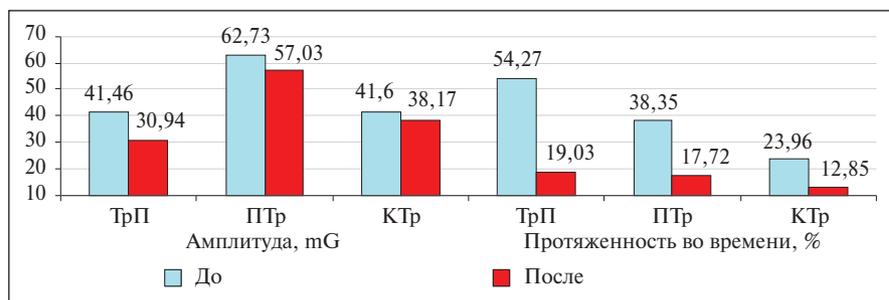


Рис. 2. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения препаратами леводопы

Fig. 2. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with levodopa medication

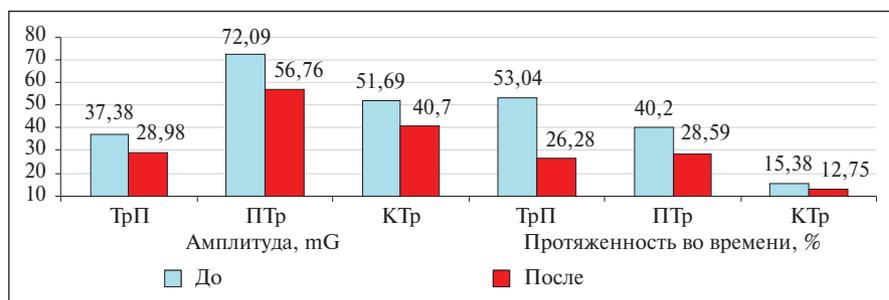


Рис. 3. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения бипериденом

Fig. 3. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with biperiden

ных эффектов холинолитиков у пациентов старшей возрастной группы [18, 19], бипериден назначался только пациентам до 65 лет.

Таким образом, в этой группе отмечалось значимое уменьшение амплитуды ТрП на 29% (на $8,4 \pm 2,17$ mG), а ПТр и КТр – на 27%. Протяженность ТрП во времени уменьшилась на 26%, ПТр – на 11,6%, КТр – на 2%.

Бипериден, в отличие от других препаратов, показал высокую эффективность в отношении постурального и кинетического видов тремора. Вместе с тем в отношении ТрП холинолитики также показали высокую эффективность, однако их применение ограничивалось серьезными побочными эффектами.

На рис. 4 представлена динамика объективных показателей тремора по группе амантадинов, пациенты которой получали ПК-Мерц в средней суточной дозе 551,28 мг/сут.

При анализе полученных результатов было выявлено, что амплитуда ТрП уменьшилась на 5% (на $1,48 \pm 0,93$ mG), ПТр – на 2% (на $1,26 \pm 0,33$ mG) и КТр – на 4% (на $2,1 \pm 0,62$ mG). Протяженность ТрП во времени уменьшилась на 13%, ПТр – на 5,6%, КТр – на 1%. Полученные значения имели тенденцию к значимости. Субъективно пациенты отмечали некоторое улучшение, однако незначительное.

Обсуждение. Известно, что эффект леводопы наиболее выражен при брадикинезии, тогда как ее влияние на контроль тремора относительно вариабельно [20–22]. Исследования последних лет [23, 24] демонстрируют данные о неоднородности влияния леводопы на тремор: у 28% пациентов тремор существенно снижался, у 33% – уменьшался минимально, у 39% – не изменялся.

Начальная стадия заболевания обычно сопровождается слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые, согласно большинству современных рекомендаций [12, 13, 25–27], вполне успешно можно контролировать и другими дофаминергическими средствами, особенно у пациентов моложе 60–70 лет [28, 29]. Вместе с тем у пациентов старшей возрастной группы риск развития нежелательных явлений (когнитивное снижение, продуктивные психические расстройства и др.) делает препараты леводопы средством первой линии, а нередко и единственно возможным.

По данным отечественных авторов, АДР уменьшают дрожательный гиперкинез при БП на 29% [14]. Прамипексол, апоморфин и другие АДР могут усиливать эффект леводопы, обеспечивая больший контроль тремора [30, 31]. Их можно использовать в качестве начальной монотерапии или как адъювантное дополнение к леводопе. Добавление прамипексола к леводопе приводит к снижению показателей тремора примерно на 45% по UPDRS и значительно снижает частоту возникновения тремора в часы бодрствования, что регистрируется с помощью долговременной электромиографии [30].

Амантадины уменьшают проявления гипокинезии, снижают выраженность ригидности, улучшают ходьбу, но слабо влияют на выраженность тремора [1]. Однако исследований, посвященных оценке влияния препаратов этой группы на различные виды тремора, в доступной литературе нами обнаружено не было.

Применение препаратов из группы холинолитиков обусловлено их высокой антитреморной активностью. Вместе с тем они имеют ряд существенных ограничений в связи с высоким риском развития психотических нарушений и деменции наряду с низкой эффективностью в коррекции гипокинезии и ригидностью. В качестве «ниши» применения этих средств традиционно рассматривается молодой возраст пациентов с преимущественно дрожательной формой болезни и/или невозможность, а также незначительная эффективность применения АДР или других противопаркинсонических препаратов.

Таким образом, по субъективным данным (применение рейтинговых шкал, визуальные данные) [9], в отношении тремора наиболее эффективными после леводопы считаются холинолитики, чуть менее эффективными – АДР (в частности, прамипексол), а далее, по убывающей, – амантадины и ингибиторы МАО-В. Следует отметить, что и леводопы, и АДР являются самыми эффективными препаратами для лечения большинства симптомов при БП, включая ТрП [18, 32–34]. Исследование «МИРАЖ» [35] продемонстрировало, что динамика выраженности дрожательного гиперкинеза не зависит от увеличения или уменьшения дозы леводопы в течение всего периода исследования, было показано влияние прамипексола и на ТрП, и на постурально-кинетический тремор. Эффективность терапии в этом исследовании оценивалась только на основании данных рейтинговых шкал, без использования объективных (инструментальных) методов. Протоколом ведения больных с БП для усиления эффекта терапии рекомендуется применять холинолитики, бета-блокаторы, амантадины, а в наиболее резистентных случаях – клозапин [12].

При изучении оценки эффективности терапии объективными данными подтверждено, что все противопаркинсонические препараты уменьшают ТрП, при этом эффективность прамипексола в лечении тремора на ранних стадиях заболевания сопоставима с таковой леводопы. При усилении тяжести заболевания эффективность АДР снижается, в то время как леводопы, наоборот, становится более значимой. Наименьшую эффективность при ТрП показал амантадина сульфат. Эффективность холинолитиков в отношении тремора высока, однако неодно-

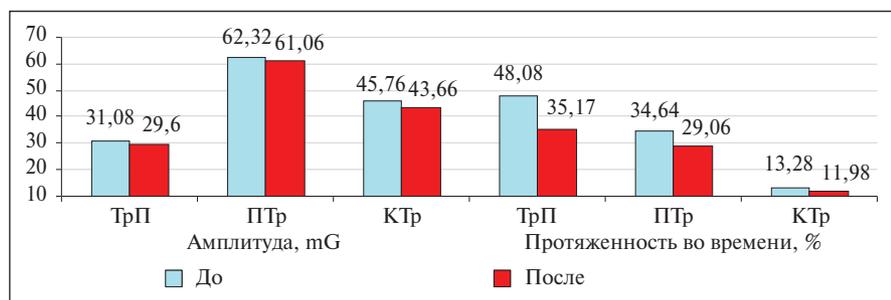


Рис. 4. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения препаратом ПК-Мерц

Fig. 4. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with PK-Merz

родна. При ТрП их эффективность сопоставима с АДР, но в некоторых случаях уступает им. В отношении постурально-кинетического тремора их эффективность значительно выше, чем в группе АДР и группе, получавшей препараты леводопы, тем не менее их назначение ограничено из-за увеличения с возрастом частоты и выраженности побочных эффектов.

Заключение. Проведенное нами исследование еще раз доказывает актуальность объективных методов контроля терапии (треморграфии) при выборе индивидуальной программы лечения для пациентов с дрожательным гиперкинезом при БП, а также подтверждает высокую эффективность леводопы (Тидомет форте) при дрожательном гиперкинезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвиненко ИВ, Одинак ММ. Рациональный подход к медикаментозной терапии — основа обеспечения качества жизни при болезни Паркинсона. *Военно-медицинский журнал*. 2004;325(4):47-53. [Litvinenko IV, Odinak MM. Rational approach to drug therapy is the basis for life quality management in patients with Parkinson's disease. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2004;325(4):47-53 (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1035 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB. *Neurologiya: Natsionalnoye rukovodstvo* [Neurology: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1035 p. (In Russ.).]
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548-60. doi: 10.1001/jama.2019.22360
4. Madelein van der Stouwe AM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):474-81. doi: 10.1097/WCO.0000000000000829
5. Timmer J, Lauk M, Vach W, et al. A test for a difference between spectral peak frequencies. *Comp Stat Data Anal*. 1999;30:45-55.
6. Raethjen J, Govindan RB, Muthuraman M, et al. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor. *Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;120(10):1866-72. doi: 10.1016/j.clinph.2009.06.028. Epub 2009 Sep 12.
7. Pollok В, Makhloufi Н, Butz М, et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord*. 2009 Jan 15;24(1):91-8. doi: 10.1002/mds.22318
8. Dirx MF, Bologna M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J Neurol Sci*. 2022 Apr 15;435:120196. doi: 10.1016/j.jns.2022.120196. Epub 2022 Feb 19.
9. Голубев ВЛ. Диагностика и терапия дрожательной формы болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Яхно НН, редакторы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Москва: Диалог; 2008. С. 85-8. [Golubev VL. Diagnosis and treatment of the shaking form of Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Yakhno NN, editors. *Bolezn Parkinsona i rasstroystva dvizheniy* [Parkinson's disease and movement disorders.]. Moscow: Dialog; 2008. P. 85-8 (In Russ.).]
10. Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Dec 30;3(2):116-24. doi: 10.1002/mdc3.12266
11. Нодель МР. Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):92-6. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 [Nodel M.R. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):92-6. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 (In Russ.).]
12. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона (G20) [утвержден Минздравсоцразвития РФ 14.01.2005]. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005;(3):74-166. [Patient management protocol. Parkinson's disease (G20) [approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on January 14, 2005]. *Problemy standartizatsii v zdравоохранenii*. 2005;(3):74-166 (In Russ.).]
13. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406.
14. Федорова НВ, Шток ВН. Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона. *Консилиум*. 2001;(5):237-42. [Fedorova NV, Shtok VN. Strategy and tactics for treating Parkinson's disease. *Konsilium*. 2001;(5):237-42 (In Russ.).]
15. Преображенская ИС, Яхно НН. Лечение болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2002;4(2):85-91. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Treatment of Parkinson's disease. *Consilium Medicum*. 2002;4(2):85-91 (In Russ.).]
16. Карабань ИН и др. Болезнь Паркинсона (G20): Клинические рекомендации. *Новости медицины и фармации: Психиатрия и неврология*. 2007;215. Доступно по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1396> (дата обращения 19.02.2014).
- [Karaban IN et al. Parkinson's disease (G20): Clinical guidelines. *Novosti meditsiny i farmatsii: Psikhatriya i nevrologiya*. 2007;215. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1396> (accessed 19.02.2014) (In Russ.).]
17. Левин ОС. Стандарты лечения болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2007;8/9. Доступно по ссылке: <http://www.lvrach.ru/2007/08/4716383/> (дата обращения 20.06.2015). [Levin OS. Standards of treatment for Parkinson's disease. *Lechashchiy vrach*. 2007;8/9. Available at: <http://www.lvrach.ru/2007/08/4716383/> (accessed 20.06.2015) (In Russ.).]
18. Левин ОС, Датијева ВК. Тремор при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;(3):14-9. [Levin OS, Datiyeva VK. Tremor in Parkinson's disease: features of phenomenology and treatment. *Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii*. 2014;(3):14-9 (In Russ.).]
19. Голубев ВЛ. Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона. *Атмосфера: Нервные болезни: Неврологический алгоритм*. 2005;(4):9-12. [Golubev VL. Treatment algorithm for early stages of Parkinson's disease. *Atmosfera: Nervnyye bolezni: Nevrologicheskiiy algoritm*. 2005;(4):9-12 (In Russ.).]
20. Голубев ВЛ. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Москва: Эйдос Медиа; 2006. С. 395-420. [Golubev VL. Treatment of Parkinson's disease: resolved and unresolved issues. In: *Izbrannyye lektzii po nevrologii* [Selected lectures on neurology]. Moscow: Eydos Media; 2006. P. 395-420 (In Russ.).]
21. Ghosh TK. Early Parkinson's Disease Tremor Characteristics: Identification & Treatment. *J Psychiatry Neurochem Res*. 2023. Epub 04 Sep 2023.
22. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338. Epub 2020 Jun 23.
23. Beckers M, Bloem BR, Verbeek MM. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 May 11;8(1):56. doi: 10.1038/s41531-022-00321-y

24. Zach H, Dirx MF, Roth D, et al. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2020 Sep 15;95(11):e1461-e1470. doi: 10.1212/WNL.0000000000010316. Epub 2020 Jul 10.
25. Смоленцева ИГ. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Яхно НН, редакторы. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Москва: Диалог; 2008. С. 108-11. [Smolentseva IG. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Yakhno NN, editors. *Bolezn Parkinsona i rasstroystva dvizheniy* [Parkinson's disease and movement disorders]. Moscow: Dialog; 2008. P. 108-11 (In Russ.)].
26. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. *Front Neurol*. 2021 Jul 26;12:684835. doi: 10.3389/fneur.2021.684835
27. De Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):452-61. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30036-3. Epub 2020 Mar 12.
28. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol*. 2000 Jan-Feb;23(1):34-44. doi: 10.1097/00002826-200001000-00007
29. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20):942-57. doi: 10.1212/WNL.0000000000012868
30. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun;72(6):713-20. doi: 10.1136/jnnp.72.6.713
31. Elble RJ. Tremor and dopamine agonists. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4 Suppl 1):S57-62. doi: 10.1212/wnl.58.suppl_1.s57
32. Карпова ЕА, Иванова-Смоленская ИА, Иллариошкин СН и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном. *Неврологический журнал*. 2003;8(2):49-52. [Karpova EA, Ivanova-Smolenskaya IA, Illarioshkin SN, et al. Dynamics of the main symptoms of Parkinson's disease during pronoran therapy. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2003;8(2):49-52 (In Russ.)].
33. Левин ОС. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Лечение нервных болезней*. 2003;4.1(9):14-7. [Levin OS. Dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Lecheniye nervnykh bolezney*. 2003;4.1(9):14-7 (In Russ.)].
34. Шавловская ОА. Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов. *Ремедиум: Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. 2014;(4):25-8. [Shavlovskaya OA. Quality of life of patients with Parkinson's disease during therapy with dopamine receptor agonists. *Remedium: Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhniki*. 2014;(4):25-8 (In Russ.)].
35. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36: результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ». *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852 [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.01.2024/11.03.2024/12.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ЗАО «Торрент Фарма». 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 TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. 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.

Богачева В.А. <https://orcid.org/0000-0003-0878-3452>

Захаров Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Применение тромбоаспирации и комбинированной терапии у больных с ишемическим инсультом в реальной клинической практике

Волченкова Т.В., Котов С.В., Исакова Е.В., Сутормин М.В., Патрин Э.В., Гегенава Б.Б.,
Мартынович М.Н., Рудакова И.Г., Сметана Л.В., Борисова В.А., Белкина С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Эффективность этапной реперфузионной терапии в условиях реальной клинической практики требует уточнения.

Цель исследования – оценка показателей эффективности и безопасности механической тромбоэкстракции и этапной реперфузионной терапии с применением алтеплазы в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В исследование включены 106 пациентов, которые ретроспективно разделены на две группы: в группе I выполнялась этапная реперфузионная терапия (внутривенный тромболитический препарат алтеплазой с последующей аспирационной тромбоэкстракцией), в группе II проводилась только тромбоаспирация. Сравнивались клинические и функциональные исходы, частота геморрагической трансформации и летальность.

Результаты. Группы не различались по демографическим показателям, представленности сердечно-сосудистых факторов риска и тяжести инсульта. Пациенты группы II характеризовались большей отсрочкой реперфузионной терапии (225 мин против 180 мин) и меньшим результатом по Шкале оценки начальных изменений на КТ при инсульте (Alberta Stroke Program Early CT score, ASPECTS; 8,8 балла против 9,3 балла). Различий в результатах оценки по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) на 28-й день, динамике NIHSS, результате по Шкале Ранкина на 28-й день, частоте геморрагической трансформации и летальности не выявлено. В обеих группах умершие пациенты были старше, в группе I они чаще страдали фибрилляцией предсердий, в группе II – сахарным диабетом 2-го типа. Также летальный исход в группе II ассоциирован с большей выраженностью ранних признаков инфаркта головного мозга.

Заключение. Результаты анализа реальной клинической практики указывают на сопоставимость эффективности и безопасности этапной реперфузионной терапии и изолированной тромбоаспирации при «естественном» отборе пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; ревазуляризация; системная тромболитическая терапия; эндоваскулярная тромбоаспирация; этапная реперфузия.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Волченкова ТВ, Котов СВ, Исакова ЕВ, Сутормин МВ, Патрин ЭВ, Гегенава ББ, Мартынович МН, Рудакова ИГ, Сметана ЛВ, Борисова ВА, Белкина СВ. Применение тромбоаспирации и комбинированной терапии у больных с ишемическим инсультом в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):41–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-41-46

The use of thromboaspiration and combined treatment in patients with ischemic stroke in real-life clinical practice

Volchenkova T.V., Kotov S.V., Isakova E.V., Sutormin M.V., Patrin E.V., Gegenava B.B.,

Martynovich M.N., Rudakova I.G., Smetana L.V., Borisova V.A., Belkina S.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia*

The effectiveness of staged reperfusion therapy in real clinical practice requires clarification.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of mechanical thromboextraction and staged reperfusion therapy with alteplase in real clinical practice.

Material and methods. The study included 106 patients who were retrospectively divided into two groups: Group I underwent staged reperfusion therapy (intravenous thrombolysis with alteplase followed by aspiration thromboextraction), Group II underwent thromboaspiration only. The clinical and functional results, incidence of hemorrhagic transformation and mortality rate were compared.

Results. The groups did not differ in terms of demographic data, cardiovascular risk factors or stroke severity. Group II patients were characterized by a longer delay in reperfusion therapy (225 minutes versus 180 minutes) and a lower score on the Alberta Stroke Programme Early CT score (ASPECTS; 8.8 points versus 9.3 points). There were no differences in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at day 28, dynamics of NIHSS scores, Rankin scores at day 28, rates of hemorrhagic transformation or mortality. In both groups, the deceased patients were older; in Group I they suffered more frequently from atrial fibrillation, in Group II – from diabetes mellitus type 2. In addition, mortality in Group II was associated with a higher severity of early signs of cerebral infarction.

Conclusion. The results of the analysis of real-life clinical practice show the comparability of the efficacy and safety of staged reperfusion therapy and isolated thromboaspiration in a “natural” selection of patients.

Keywords: ischemic stroke; revascularization; systemic thrombolytic therapy; endovascular thromboaspiration; staged reperfusion.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Volchenkova TV, Kotov SV, Isakova EV, Sutormin MV, Patrín EV, Gegenava BB, Martynovich MN, Rudakova IG, Smetana LV, Borisova VA, Belkina SV. The use of thromboaspiration and combined treatment in patients with ischemic stroke in real-life clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):41–46.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-41-46

Реперфузионная терапия является основным методом лечения ишемического инсульта (ИИ) при поступлении пациента в пределах «окна терапевтических возможностей» [1]. В последние годы в нашей стране происходит существенный рост числа процедур системной тромболитической терапии (СТЛТ), а также увеличение доли пациентов, которым проводится эндоваскулярное лечение (механическая тромбэкстракция – МТ) [2]. В Московской области только за 3 мес 2023 г. проведены 174 процедуры МТ, что, несомненно, отражает позитивную тенденцию, так как эндоваскулярное лечение ИИ по сравнению с изолированным введением тканевого активатора плазминогена позволяет увеличить частоту достижения реперфузии [3–5].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, СТЛТ и МТ должны применяться параллельно в соответствии с показаниями и противопоказаниями к каждому методу лечения [6]. Для проведения СТЛТ при остром ИИ в нашей стране широко применяется российский биоаналог алтеплазы Ревелиза, сопоставимость которого с референтным препаратом по параметрам эффективности и безопасности, физико-химическим и биологическим свойствам подтверждена сравнительными исследованиями [7–9]. К основным методикам МТ относятся тромбоаспирация и извлечение тромба при помощи самораскрывающегося стента (стент-ретривер); возможно их сочетание [10, 11]. Основным недостатком рентгенэндоваскулярных вмешательств является задержка начала лечения из-за времени, необходимого для привлечения хирургической и анестезиологической бригады и, во многих случаях, перевода пациента в другую клинику [11, 12].

Проведение этапной реперфузионной терапии увеличивает частоту реперфузии и может улучшить функциональный исход. Так, исследование EXTEND-IA показало, что ранняя МТ с помощью стент-ретривера после введения алтеплазы ассоциирована с более быстрой и полной реперфузией, чем использование исключительно СТЛТ. В мета-анализе L. Fan и соавт. [13] подтверждено, что этапная реперфузионная терапия повышает вероятность достижения функциональной независимости через 3 мес (отношение шансов – 1,20; $p < 0,0001$) и снижает риск смерти (отношение шансов – 0,74; $p < 0,0001$) без существенного увеличения частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний. Сходные выводы получены на основании анализа данных регистра ETIS, в который включены 1872 пациента с ИИ на фоне окклюзии крупной артерии [14].

В настоящее время этапную реперфузионную терапию рекомендуется проводить у пациентов с ИИ в возрасте ≥ 18 лет, с оценкой ≥ 6 баллов по Шкале оценки ранних КТ-изменений при инсульте (Alberta Stroke Program Early CT

score, ASPECTS), при исходном показателе от 6 до 24 баллов по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), при наличии ангиографически подтвержденной окклюзии крупной артерии, в первые 6 ч от появления симптомов (*уровень доказательности IA*) [15]. Некоторые авторы утверждают, что допустимо расширение временного интервала при применении дополнительных критериев нейровизуализации, увеличение диапазона NIHSS и снижение пограничного значения ASPECTS [16], однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. На наш взгляд, для дальнейшего совершенствования методов реперфузионной терапии ИИ важен анализ успешности и ограничений их имплементации в реальную клиническую практику.

Целью нашего исследования явилась оценка показателей эффективности и безопасности МТ и этапной реперфузионной терапии с применением алтеплазы в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Исследование носило открытый проспективный наблюдательный характер. Его проведение одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 1 от 11.01.2018). Включены пациенты с ИИ, находившиеся на лечении в сосудистых центрах Московской области в 2022 г. (РЦС ГБУЗ МО «Воскресенская областная больница», ГБУЗ МО «Мытищинская областная больница», ГБУЗ МО «Домодедовская областная больница», ГБУЗ МО «Жуковская областная больница», ГБУЗ МО «Люберецкая областная больница»). Все рентгенэндоваскулярные хирурги имели высшую квалификационную категорию, обладали значительным опытом проведения тромбэкстракций и выполняли не менее 10 оперативных вмешательств в месяц.

Критерием включения в исследование служило проведение реперфузионной терапии. В итоговую когорту вошли 106 пациентов: 54 женщины и 52 мужчины в возрасте от 34 до 95 лет (средний возраст – $67,7 \pm 10,9$ года). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида реперфузионной терапии (табл. 1).

Группу I составили 49 пациентов (27 женщин и 22 мужчины, средний возраст – $68,5 \pm 14,1$ года), которым после СТЛТ алтеплазой в стандартной дозе (Актилизе – 32 пациента, Ревелиза – 17 пациентов) проведена МТ в виде аспирационной тромбэктомии. СТЛТ проводилась в первые 4,5 ч от появления симптомов ИИ. Подавляющему большинству пациентов (94%) МТ выполнялась в течение 4,5 ч от дебюта заболевания; трем пациентам (6%) – в диапазоне от 4,5 до 6 ч.

В группу II включены 57 пациентов (27 женщин и 30 мужчин, средний возраст – $67,1 \pm 13,5$ года), которым

проводилась только МТ. СТЛТ пациентом этой группы не проведена в связи с выявлением противопоказаний: время госпитализации выходило за рамки «терапевтического окна», имелись сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства и недавний прием антикоагулянтов. Тридцати шести пациентам (63%) МТ проводилась во временном промежутке до 4,5 ч, девяти пациентам (16%) – в интервале от 4,5 до 6 ч и 12 пациентам (21,1%) – в сроки свыше 6 ч.

Все включенные в анализ пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), у половины были сахарный диабет (СД) 2-го типа и фибрилляция предсердий (ФП).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Группа I	Группа II	p
Число пациентов	49	57	
Возраст, годы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	68,5±14,1 69 [61,5; 76,5]	67,1±13,5 67 [59; 77,5]	0,63
Пол: мужчины женщины	22 27	30 27	0,49
Повторный инсульт, n (%)	13 (26,5)	12 (21,0)	0,51
Патогенетический подтип ИИ, %:			
АТ	51,0	54,4	
КЭ	26,5	31,6	
ЛИ	—	—	
НЭ	22,4	14,0	
АГ, %	97,9	98,2	0,97
ФП, %	42,8	56,1	0,13
СД 2-го типа, %	14,3	29,8	0,15
Гипергликемия в дебюте (≥7,0 ммоль/л), %	55,1	57,9	0,21
Время от появления первых признаков ИИ до начала МТ, мин: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	194±51,6 180 [150; 227]	283±161,2 225 [175; 364]	0,004
Уровень окклюзии, %:			
сегмент М1 СМА	45,8	36,4	
сегмент М2 СМА	18,7	18,2	
ВСА	20,8	29,1	
ОСА	8,3	12,7	
ПМА	6,3	3,6	
Кровоток не восстановлен (ТICI <2), %	18,7	27,3	0,36

Примечание. АТ – атеротромботический патогенетический подтип ИИ; КЭ – кардиоэмболический патогенетический подтип ИИ; ЛИ – лакунарный патогенетический подтип ИИ; НЭ – патогенетический подтип ИИ неустановленной этиологии; ВСА – внутренняя сонная артерия; ОСА – общая сонная артерия; ПМА – передняя мозговая артерия.

Во всех случаях инсульт развился впервые. При первичной компьютерной томографии (КТ) головного мозга оценка по шкале ASPECTS составляла ≥7 баллов. Уровень окклюзии оценивали по данным компьютерной ангиографии (см. табл. 1). В обеих группах наиболее часто выявлена окклюзия сегмента М1 средней мозговой артерии (СМА).

Оценка эффективности восстановления церебральной перфузии проводилась по данным ангиографии с помощью Модифицированной шкалы восстановления перфузии при ишемическом инсульте (Modified Treatment in Cerebral Infarction, mTICI). Критерием успешного восстановления считали результат 2–3 балла.

Наличие геморрагической трансформации оценивали по данным КТ, выполненной после вмешательства. Выраженность геморрагической трансформации классифицировали в соответствии с критериями ECASS III.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов
Table 2. Results of patients' examination

Показатель	Группа I	Группа II	p
NIHSS, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	13,9±4,0 13 [12; 18]	14,7±5,7 15 [13; 17]	0,29
NIHSS, день 28, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	7,3±5,1 6 [3,25; 10]	8,8±5,1 8 [4,25; 17,75]	0,21
Динамика по NIHSS, день 28, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	5,9±5,3 7 [2; 10,25]	4,6±5,8 4,5 [1; 8]	0,22
МШР, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	4,1±0,5 4 [4; 4]	4,3±0,8 4 [4; 5]	0,058
МШР, день 28, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	3,7±1,9 4 [2; 6]	4,2±1,9 4 [3; 6]	0,2
Динамика по МШР, день 28, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	0,35±1,8 0 [-2; 2]	0,03±1,7 0 [-1; 1]	0,4
ASPECTS, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	9,3±1,0 10 [9; 10]	8,8±1,3 9 [8; 10]	0,025
Геморрагическая трансформация очага ИИ, n (%)	19 (38,8)	22 (38,6)	0,69
ECASS III, %:			
ГИ-1	44,4	29,4	
ГИ-2	16,7	23,5	
ПГ-1	27,8	11,8	
ПГ-2	11,1	35,3	
Летальность, n (%)	15 (30,6)	24 (42)	0,24

Примечание. МШР – Модифицированная шкала Рэнкина; ГИ – геморрагический инфаркт (ГИ-1 – рассеянные небольшие петехии без масс-эффекта; ГИ-2 – сливные петехии без масс-эффекта); ПГ – паренхиматозная гематома (ПГ-1 – менее 30% зоны инфаркта с незначительным масс-эффектом; ПГ-2 – более 30% зоны инфаркта со значительным масс-эффектом).

Исследование показателей неврологического дефицита, уровня независимости и инвалидизации выполняли в день поступления и на 28-е сутки от дебюта заболевания.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus Pro 7.6.5. Ко-

Таблица 3. *Результаты лечения пациентов группы I в зависимости от исхода*
Table 3. *Treatment results for Group I patients depending on the outcome*

Показатель	Группа I (MT + СТЛТ)		p
	умершие (n=15)	выжившие (n=34)	
Возраст, годы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	78±11 81 [69; 88]	64,3±13 66,5 [52; 73,25]	0,040
Пол, %: мужчины женщины	26,7 73,3	52,9 47,1	0,36
Повторный инсульт, n (%)	6 (40)	7 (21)	
АГ, %	100	94,1	0,87
ФП, %	66,7	32,4	0,020
СД 2-го типа, %	26,7	8,8	0,3
Гипергликемия в дебюте ИИ (≥7,0 ммоль/л), %	86,7	44,1	0,9
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	154±50,8 150 [105; 205]	140,9±40 143 [110; 166,25]	0,48
Срок от появления первых признаков ИИ до начала ТЭ, мин: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	200±56 180 [165; 245]	194,1±49 187,5 [150; 221,75]	0,69
Кровоток не восстановлен (TICI <2), %	33,3	29,4	0,4
NIHSS, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	15±3,3 16 [13; 18]	13,3±4,1 13 [12; 17]	0,1
МШР, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	4,1±0,3 4 [4; 4]	4,1±0,5 4 [4; 4]	0,75
ASPECTS, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	9,1±1,1 10 [8; 10]	9,4±0,9 10 [9; 10]	0,27
Геморрагическая трансформация очага ИИ, n (%)	9 (60)	10 (29,4)	0,09
ECASS III, %: ГИ-1 ГИ-2 ПГ-1 ПГ-2	11,1 44,4 11,1 33,3	70 — 30 —	

личественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M±σ), категориальные порядковые — в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение пациентов по качественным показателям проводилось с помощью критерия χ² для таблиц сопряженности. Парные сравнения по количественным показателям групп проводились с использованием U-критерия Манна–Уитни с уровнем значимости p<0,05. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Таблица 4. *Результаты лечения пациентов группы II в зависимости от исхода*
Table 4. *Treatment results for Group II patients depending on the outcome*

Показатель	Группа II (MT)		p
	умершие (n=25)	выжившие (n=32)	
Возраст, годы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	70,9±11,5 72 [63; 79]	64,1±14,1 65 [51,25; 75,75]	0,050
Пол, %: мужчины женщины	56 44	50 50	0,7
Повторный инсульт, n (%)	5 (20)	7 (21,9)	0,9
АГ, %	100	96,9	0,84
ФП, %	72	43,7	0,08
СД 2-го типа, %	44	18,7	0,010
Гипергликемия в дебюте ИИ (≥7,0 ммоль/л), %	60,9	31,2	0,12
Время от появления первых признаков ИИ до начала тромбоэкстракции, мин: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	304±166,2 250 [180; 400]	274,4±154,4 225 [170; 324,5]	0,21
Кровоток не восстановлен (TICI <2), %	60	21,9	0,85
NIHSS, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	16,8±5,0 16 [14; 19]	13,2±5,7 14 [9; 16,75]	0,9
МШР, день 0, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5±0,6 5 [4; 5]	4,1±0,9 4 [4; 5]	0,18
ASPECTS, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	8,4±1,2 8 [7,25; 10]	9,0±1,2 10 [8; 10]	0,015
Геморрагическая трансформация очага ИИ, n (%)	14 (56)	8 (25)	0,26
ECASS III, %: ГИ-1 ГИ-2 ПГ-1 ПГ-2	— 50 14,3 35,7	75 12,5 — 12,5	

Результаты. Сформированные группы не различались по демографическим показателям, представленности сердечно-сосудистых факторов и тяжести инсульта (табл. 2).

Срок от появления первых признаков ИИ до начала МТ у пациентов группы I составил 194 ± 52 мин, группы II – 283 ± 161 мин. Выраженность неврологического дефицита и уровень инвалидизации значимых различий не имели. Результат NIHSS у выживших больных на 28-й день составил в группе I $7,3 \pm 5,1$ балла, в группе II – $8,8 \pm 5,1$ балла; степень инвалидизации по МШР – $3,7 \pm 1,9$ и $4,2 \pm 1,9$ балла соответственно.

Частота геморрагической трансформации в анализируемых группах не различалась: 38,8% после этапной реперфузионной терапии и 38,6% после МТ. Летальность после МТ была выше, чем при комбинированной терапии (42% против 30,6%), однако статистической значимости различий не выявлено.

При анализе летальных исходов выявлено, что в обеих группах умершие пациенты были старше, в группе I – чаще страдали ФП, в группе II – СД 2-го типа. Также летальный исход в группе II ассоциирован с большей выраженностью ранних признаков инфаркта головного мозга (табл. 3 и 4).

Дополнительный анализ группы пациентов, у которых МТ проведена за пределами 6 ч от момента появления первых симптомов, продемонстрировал более высокую частоту геморрагической трансформации (58,3%) при сопоставимой с основной группой летальности (41,7%). При этом динамика NIHSS была хуже, чем в основной группе ($1,5 \pm 4,5$ балла против $4,6 \pm 5,8$ балла).

Обсуждение. Результаты данного ретроспективного исследования реальной клинической практики указывают на сопоставимость эффективности и безопасности этапной реперфузионной терапии и изолированной МТ при «естественном» отборе пациентов. Обращает на себя внимание, что число нежелательных исходов было выше, чем в зарубежных исследованиях. Так, в исследовании Multi MERCI ле-

тальность составила 34% [17], в РКИ MR CLEAN – 21% [18], в РКИ REVASCAT – 18,4% [19]. В исследовании реальной клинической практики, проведенном Д.В. Скрыпником и соавт. [3], продемонстрированы сходные с полученными нами показатели летальности после проведения тромбоаспирации – 31,8%.

Комбинированное лечение с использованием стент-ретривера Solitaire FR или Solitaire 2 после СТЛТ проводили в исследовании РКИ SWIFT PRIME. Через 90 дней летальность в группе этапной реперфузионной терапии была значимо ниже (12%), чем при СТЛТ; доля пациентов, достигших функциональной независимости, составила 60 и 35% соответственно [4]. Следует отметить, что данные результаты были получены в рамках клинического исследования с тщательным отбором кандидатов на вмешательство.

Важно заметить, что показатели летальности, полученные в нашем исследовании, обусловлены влиянием нескольких факторов. Проведение исследования в рамках реальной клинической практики определило применение более широких критериев включения пациентов, чем в рандомизированных исследованиях. В ряде случаев имела место задержка транспортировки пациентов; уровень базисного лечения мог варьировать в зависимости от опыта медицинского персонала каждого конкретного учреждения. В исследование вошли пациенты с инфарктом как в каротидном бассейне, так и в вертебробазилярной системе. Немаловажным фактором является то, что МТ проводилась только аспирационным методом, что может быть менее эффективно и ассоциировано с большим количеством осложнений, чем реперфузия при использовании тромбэкстракторов.

Заключение. Результаты анализа реальной клинической практики указывают на сопоставимость эффективности и безопасности этапной реперфузионной терапии и изолированной тромбоаспирации при «естественном» отборе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Скворцова ВИ, Шетова ИМ, Какорина ЕП и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4-10. doi: 10.17116/profmed20182114-10 [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(1):4-10. doi: 10.17116/profmed20182114-10 (In Russ.)].
- Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):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. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):15-21. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21 (In Russ.)].
- Скрыпник ДВ, Анисимов КВ, Бочина АЮ и др. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе. Данные Московского инсультного регистра за 2019 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):9-17. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-9-17 [Skrypnik DV, Anisimov KV, Botsina AYU, et al. Endovascular treatment results in patients with large cerebral artery occlusions in a metropolis. Moscow Stroke Registry data over 2019. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):9-17. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-9-17 (In Russ.)].
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17.
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1. Epub 2012 Aug 26.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074. Epub 2015 Jun 29.

7. Гусарова ВД, Пантюшенко МС, Симонов ВМ и др. Физико-химические и биологические свойства биоподобного и референтного препаратов тканевого активатора плазминогена. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 [Gusarova VD, Pantyushenko MS, Simonov VM, et al. Physico-chemical and biological properties of biosimilar and reference tissue plasminogen activator products. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 (In Russ.)].
8. Кокорин ВА, Маркова ОА, Гордеев ИГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного тканевого активатора плазминогена Ревелиза® у больных инфарктом миокарда. *Терапия*. 2019;(2):42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 [Kokorin VA, Markova OA, Gordeyev IG, et al. Recombinant tissue plasminogen activator Revelisa® in patients with myocardial infarction. *Терапия = Therapy*. 2019;2:42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 (In Russ.)].
9. Солдатов МА, Климов ЛВ, Толмачев АП и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: результаты исследования IVT-AIS-R. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):42-9. doi: 10.17116/jnevro202212212242 [Soldatov MA, Klimov LV, Tolmachev AP, et al. Intravenous thrombolytic therapy of ischemic stroke with the drug Revelisa in real clinical practice: results of the IVT-AIS-R study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12-2):42-9. doi: 10.17116/jnevro202212212242 (In Russ.)].
10. Аналеев АИ, Семитко СП. Эндovasкулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):36-41. doi: 10.26442/2075-1753_2017.19.1.36-41 [Analeev AI, Semitko SP. Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):36-41. doi: 10.26442/2075-1753_2017.19.1.36-41 (In Russ.)].
11. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg*. 2010 Dec;2(4):341-4. doi: 10.1136/jnis.2010.002600. Erratum in: *J Neurointerv Surg*. 2011 Mar 1;3(1):97.
12. Nozohouri S, Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Novel approaches for the delivery of therapeutics in ischemic stroke. *Drug Discov Today*. 2020 Mar;25(3):535-51. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.007. Epub 2020 Jan 21.
13. Fan L, Zang L, Liu X, et al. Outcomes of mechanical thrombectomy with pre-intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2420-8. doi: 10.1007/s00415-020-09778-4. Epub 2020 Mar 5.
14. Douarinou M, Gory B, Consoli A, et al; ETIS Investigators. Impact of Strategy on Clinical Outcome in Large Vessel Occlusion Stroke Successfully Reperused: ETIS Registry Results. *Stroke*. 2022 Jan;53(1):e1-e4. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034422. Epub 2021 Nov 3.
15. Alberts MJ, Latchaw RE, Jagoda A, et al; Brain Attack Coalition. Revised and updated recommendations for the establishment of primary stroke centers: a summary statement from the brain attack coalition. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2651-65. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615336. Epub 2011 Aug 25.
16. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, et al. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 2018 Jan 16;18(1):8. doi: 10.1186/s12883-017-1007-y
17. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115. Epub 2008 Feb 28.
18. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
19. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.12.2022/18.03.2024/19.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». 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 Generium. 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.

Волченкова Т.В. <https://orcid.org/0009-0005-0345-757X>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>

Патрин Э.В. <https://orcid.org/0009-0005-4506-9938>

Гегенава Б.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2338-2120>

Мартынович М.Н. <https://orcid.org/0009-0007-5211-0788>

Рудакова И.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

Сметана Л.В. <https://orcid.org/0009-0001-6371-0363>

Борисова В.А. <https://orcid.org/0000-0001-9473-5179>

Белкина С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3866-9485>

Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии



Гришина Д.А., Хаялиева Н.А., Гринюк В.В., Тюрина А.Ю.

Клиника нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, кафедра 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
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Использование биологических маркеров болезни Альцгеймера (БА) позволяет поставить диагноз на стадии умеренных когнитивных нарушений и при нетипичном течении заболевания. Представлены два клинических наблюдения пациентов с синдромом задней корковой атрофии (ЗКА), характеризующимся прогрессирующим нарушением зрительно-пространственных функций вследствие атрофии теменной и затылочной долей головного мозга. Проводилась дифференциальная диагностика между БА, кортикобазальной дегенерацией и другими заболеваниями, при которых возникает синдром ЗКА. В наблюдаемых случаях у пациентов выявлено значительное снижение содержания бета-амилоида в цереброспинальной жидкости, что позволило установить диагноз БА. Обсуждаются клинические проявления, вопросы диагностики и лечения синдрома ЗКА. В настоящее время диагностика БА на стадии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции имеет практическое значение, потому что возможна антиамилоидная терапия для профилактики прогрессирования БА.

Ключевые слова: задняя корковая атрофия; болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; клинический случай.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47–53.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53

Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy

Grishina D.A., Khayalievna N.A., Grinyuk V.V., Tyurina A.Yu.

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

The use of biological markers for Alzheimer's disease (AD) allows diagnosis at the stage of moderate cognitive impairment and atypical course of the disease. We present two clinical cases of patients with posterior cortical atrophy (PCA), characterized by progressive impairment of visual and spatial functions due to atrophy of the parietal and occipital lobes of the brain. A differential diagnosis was made between AD, corticobasal degeneration and other diseases in which PCA syndrome occurs. In the cases observed, the patients showed a significant decrease in the level of beta-amyloid in the cerebrospinal fluid, which allowed the diagnosis of AD to be made. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of PCA syndrome are discussed. At present, the diagnosis of AD at the stage of moderate cognitive impairment and mild dementia is of practical importance, as anti-amyloid therapy can prevent the progression of AD.

Keywords: posterior cortical atrophy; Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; clinical case.

Contact. Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47–53.
DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53

Задняя корковая атрофия (ЗКА) является редким нейродегенеративным синдромом, который характеризуется прогрессирующим нарушением зрительно-пространственных функций вследствие атрофии теменной и затылочной долей головного мозга [1]. Впервые термин «задняя корковая атрофия» был представлен в 1988 г. D.F. Benson и соавт. [2], которые описали пять пациентов с прогрессирующим нарушением зрительных функций при сохранной

остроте зрения и относительно сохранной памяти на недавние события до более поздних стадий заболевания. Одно из основных клинических проявлений ЗКА — синдром Балинга, характеризующийся зрительной атаксией, симультанной агнозией и апраксией зрения [3]. Патоморфологическая картина ЗКА обусловлена отложением в головном мозге бета-амилоида ($A\beta_{1-42}$) и нейрофибриллярных клубков, которые также обнаруживаются при типичном амнестиче-

ском варианте болезни Альцгеймера (БА) [4]. Ввиду этого ЗКА долгое время считалась «задним» или «зрительным» вариантом БА. Поиск генетических маркеров ЗКА выявил новую мутацию в гене пресенилина 1 (*P211M*), что также позволяет отнести ЗКА к деменциям альцгеймеровского типа [5, 6]. В настоящее время известно, что ЗКА является гетерогенным синдромом и характерные зрительно-пространственные нарушения могут развиваться на начальной стадии кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и, редко, прионных заболеваний, в частности болезни Крейтцфельда–Якоба (БКЯ). Таким образом, современные диагностические критерии позволяют подразделять этот синдром на «чистую ЗКА» и «ЗКА-плюс» в зависимости от клинической картины и наличия специфических биомаркеров, свидетельствующих об основной патологии [7].

Дебют ЗКА приходится на возраст от 50 до 65 лет [1, 5–8]. Помимо синдрома Балинта клиническими проявлениями ЗКА являются прозопагнозия, признаки синдрома Герстмана (акалькулия, аграфия, нарушение пространственной ориентировки влево–вправо, пальцевая агнозия), алексия и апраксия одевания [1, 5, 7]. На ранних стадиях пациенты в основном предъявляют жалобы на снижение зрения, однако при офтальмологическом обследовании патологии не выявляется [5]. По мере прогрессирования заболевания нарушается ориентировка в пространстве, появляются трудности при фиксации взора, особенно если в поле зрения находится более одного объекта (симультанная агнозия) [5, 9].

Диагностика ЗКА основывается на данных неврологического и нейропсихологического статуса, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, которая выявляет атрофию затылочной и теменной коры, часто асимметричную и с неравномерным расширением задних рогов боковых желудочков [5, 7, 10]. Разработанные в 2017 г. консенсусные критерии ЗКА предлагают диагностический алгоритм, состоящий из трех этапов. На первом этапе необходимо выявить характерный для ЗКА клинико-радиологический синдром. Критериями исключения диагноза являются признаки опухоли головного мозга или другого объемного образования; наличие значимого сосудистого поражения головного мозга, включая инсульт, достаточного для объяснения симптомов; свидетельства поражения зрительного нерва, хиазмы или тракта; доказательства других идентифицируемых причин когнитивных нарушений (КН), таких как почечная недостаточность. На втором этапе необходимо выявить клинические проявления, свойственные ЗКА («чистая ЗКА») и коморбидные проявления, наблюдающиеся при БА, КБД, ДТЛ, БКЯ («ЗКА-плюс»). Третий этап позволяет установить достоверный нозологический диагноз при наличии биологических маркеров заболевания. При БА это снижение уровня $A\beta_{1-42}$, повышение содержания общего тау-протеина (T-tau) и/или гиперфосфорилированного тау-протеина (p-tau) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ); выявление биологических маркеров при позитронно-эмиссионной томографии; наличие известных генетических мутаций (*PSEN1*, *PSEN2* или *APP*); при ДТЛ – снижение накопления транспортеров дофамина в базальных ганглиях при позитронно-эмиссионной томографии; данные сцинтиграфии миокарда; нарушение поведения в фазу быстрого сна с помощью полисомнографии; при КБД биомаркеры отсут-

ствуют; при ЗКА, связанной с прионными заболеваниями, биологические маркеры ЦСЖ недостаточно надежны [7, 10–13].

Ниже представлены два клинических случая пациентов с ЗКА и положительными биомаркерами БА, обратившихся в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова.

Пациентка М., 62 лет, при поступлении в КНБ им. А.Я. Кожевникова предъявляла жалобы на нечеткость зрения, снижение памяти на недавние события и концентрации внимания. Нечеткость зрения пациентка стала отмечать около трех лет назад. Неоднократно обращалась к офтальмологу, патологии со стороны органа зрения обнаружено не было. На протяжении последнего года появились трудности при ориентировке на местности и затруднения при расчетах. С этими жалобами пациентка неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства к неврологу. Был поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга», получала курсовую терапию вазоактивными и метаболическими препаратами, без эффекта. Со слов родственников, пациентка испытывает затруднения в выполнении работы по дому – приготовлении пищи, уборке. Самообслуживание относительно сохранно.

Анамнез жизни без особенностей. Пациентка имеет среднее образование, в настоящее время на пенсии. Живет с мужем, случаев деменции в семье не наблюдалось. Соматический статус без особенностей. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 64 уд/мин.

Пациентка в ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальных симптомов нет. Черепные нервы интактны. Парезов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовых нарушений нет.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходят выраженные нарушения зрительного гнозиса: синдром Балинта с симультанной агнозией, зрительной атаксией (трудности при фиксации взора на объекте) и апраксией взора (трудности произвольного перевода взора с одного предмета на другой). При составлении рассказа по сюжетной картинке пациентка не могла «охватить» взором все изображенные предметы и связать их в единое целое. Выявлялись выраженные трудности узнавания наложенных или перечеркнутых изображений предметов, умеренная зрительно-предметная и зрительно-пространственная (трудности определения времени по часам) дисгнозия. Лицевой, цветовой гнозис сохранен. Обнаружен умеренный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение – 12 слов (шесть слов назвала самостоятельно, шесть – с подсказкой), отсроченное воспроизведение – девять слов (самостоятельно названо шесть слов, три слова – с подсказкой). Снижена эффективность семантических подсказок, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Кинестетический праксис в руках относительно сохранен. При выполнении Бостонского теста называния признаков афазии не выявлено. Аграфия. Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на название лтеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 10 слов (нор-

ма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала восемь слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (13 баллов из 18 по результату Батарей тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Грубые нарушения счета. Общая тяжесть КН по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составила 16 из 30 баллов.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные нарушения зрительного гнозиса и конструктивного праксиса в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокампальному типу» и нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации — пациентка не способна ориентироваться на улице, выполнять счетные операции, затруднено выполнение повседневных домашних дел.

Дополнительные методы исследования: в общем анализе мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B_{12}), биохимическом анализе крови клинически значимых изменений не обнаружено.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 62 уд/мин, гипертрофия правого предсердия.

При офтальмологическом осмотре не было выявлено снижения остроты зрения или изменений на глазном дне.

По данным МРТ головного мозга (рис. 1) было обнаружено умеренное расширение наружных ликворных пространств, больше слева, и умеренное расширение заднего рога левого бокового желудочка.

Исследование ЦСЖ выявило снижение уровня $A\beta_{1-42}$ до 596 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень T-tau — 194,1 пг/мл (норма ≤ 300 пг/мл), нормальный уровень p-tau — 19,9 пг/мл (норма ≤ 27 пг/мл), отношение T-Tau/ $A\beta_{1-42}$ — 0,326 (норма $\leq 0,28$). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Сочетание клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и нейрохимических изменений позволило поставить диагноз: БА с ранним началом, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА. Была назначена терапия: ривастигмин ТТС по схеме до 9,5 мг/сут, когнитивный тренинг.

Пациентка Н., 72 лет, находилась на лечении в первом неврологическом отделении КНБ им. А.Я. Кожеевникова. При поступлении предъявляла жалобы на нарушение зрения, невозможность чтения и письма, трудности при подборе нужного слова в разговоре, снижение памяти на текущие события.

Сбор анамнеза со слов пациентки был затруднен ввиду КН. Со слов родственников известно, что в марте 2009 г. пациентка перенесла ишемический инсульт в левой средней мозговой артерии с сенсомоторной афазией, которая

в позднем восстановительном периоде регрессировала. С 2010 г. у пациентки впервые появились жалобы на снижение зрения. Она обращалась к офтальмологу, однако патологии со стороны органа зрения не выявлялось. С 2012 г. родственники стали замечать, что пациентке стало трудно ориентироваться в хорошо знакомой местности, она стала забывчивой, появились трудности при выполнении счетных операций. С 2013 г. перестала оплачивать покупки в магазине наличными деньгами. В дальнейшем зрительные нарушения прогрессировали: предметы как бы расплывались перед глазами. С 2014 г. пациентка перестала читать и писать, а также играть на фортепиано, несмотря на длительный музыкальный стаж. В августе 2016 г. пациентка проходила лечение в неврологическом стационаре, куда была госпитализирована в связи с развитием генерализованных судорожных припадков. Был поставлен диагноз: «Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 3-й стадии. Симптоматическая эпилепсия с редкими генерализованными приступами». С этого времени стала получать карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем на фоне приема препарата генерализованные судорожные припадки сохранялись до 3–4 раз в год. Коррекция противоэпилептической терапии не проводилась. Зрительные расстройства и нарушения памяти прогрессировали, появились трудности при подборе нужного слова в разговоре. На момент госпитализации в КНБ им. А.Я. Кожеевникова в сентябре 2022 г. пациентка имела выраженный когнитивный дефицит, нарушения счета, письма и чтения. Из-за значительного снижения критики к своему состоянию пациентка самостоятельно предъявляла жалобы только на головокружение. Рассказывала, что работала музыкальным педагогом на протяжении более чем 30 лет, однако не могла перечислить ноты или повторить их. Пациентка нуждается в помощи при приготовлении пищи, так как часто путает продукты на кухонном столе, ей сложно найти нужный предмет, может перепутать нож и огурец. Навык игры на фортепиано полностью утрачен. Самообслуживание относительно сохранно.

Из ранее перенесенных заболеваний отмечается артериальная гипертензия, постоянно принимает антигипертензивные препараты. Из других заболеваний — первичный гипотиреоз (по поводу которого принимает эутирокс 100 мкг/сут). Оперативные вмешательства — ушивание грыжи белой линии живота в молодом возрасте. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредные привычки отрицает. Пациентка имеет высшее образование, по специальности — музыкальный педагог, в настоящее время на пенсии. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен, случаев деменции не наблюдалось. В настоящее время проживает с мужем.

Данные объективного осмотра: правильное телосложения, нормального питания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. АД — 105/65 мм рт. ст., ЧСС — 83 уд/мин, пульс ритмичный.

Пациентка в ясном сознании, контактная, значительно дезориентирована

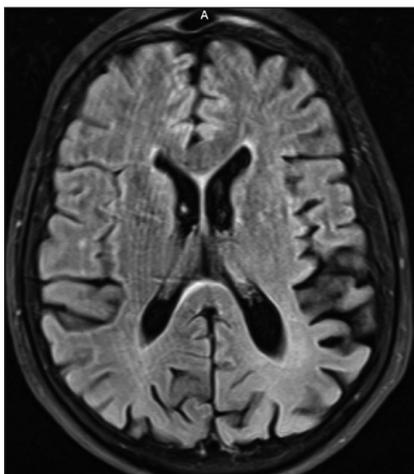


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М.: режим FLAIR, аксиальный срез

Fig. 1. MRI of the brain of patient M.: FLAIR mode, axial section

на в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Эмоционально лабильна. Менингеальных симптомов нет. Крайняя иннервация интактна, за исключением умеренных рефлексов орального автоматизма (хоботковый, ладонно-подбородочный). Парезов нет, мышечный тонус существенно не изменен. Глубокие сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены, симметричные, с расширением рефлексогенных зон. Патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Динамические координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Походка осторожная. Тазовые функции контролирует.

В нейропсихологическом статусе на первый план выходят выраженные нарушения зрительного гнозиса и нарушения речи. В сфере гнозиса: синдром Балинта (симультанная агнозия, зрительная атаксия, апраксия взора). При описании сюжетной картинка пациентка узнавала только отдельные фрагменты, но не могла оценить ситуацию целиком. Выявлялись выраженные трудности узнавания «зашумленных» или перечеркнутых изображений предметов, зрительно-пространственная (невозможность определения времени по часам, трудности идентификации правой и левой стороны) и пальцевая агнозия. Лицевой, цветовой гнозис сохранены. Собственная речь пациентки беглая, грамматически правильная, обеднена существительными с вербальными и литеральными парафазиями. Беглость речи значительно снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 0 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала четыре слова, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Выраженные нарушения номинативной функции речи (называние предъявляемых предметов), подсказка первого слога помозала вспомнить нужное слово. Бостонский тест называния — 33 фонематические подсказки (норма — до пяти подсказок). Повторная речь нарушена: трудности при повторении длинных слов, серий цифр, слов и предложений из-за нарушения вербальной рабочей памяти (невозможность удерживать информацию в памяти в течение нескольких секунд). Понимание обращенной речи относительно сохранно, в том числе понимание категориальной принадлежности слов. Алексия, аграфия. При исследовании слухоречевой памяти («Тест 5 слов») выявлены умеренные нарушения, связанные с недостаточностью запоминания.

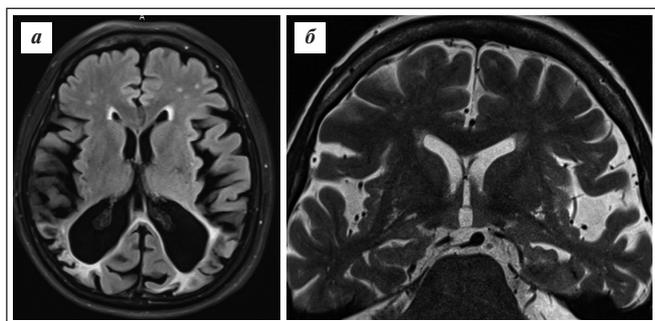


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Н. а — режим FLAIR, аксиальный срез; б — T2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов

Fig. 2. MRI of the brain of patient N. а — FLAIR mode, axial section; б — T2-weighted image, coronal section through the hippocampus region

В тесте на память — пять слов (0 слов назвала самостоятельно, пять — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — три слова (0 слов назвала самостоятельно, три слова — с подсказкой). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Конструктивный праксис значительно нарушен (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одноручных и двуручных проб Хэда). Синдром Герстмана (нарушение идентификации правой и левой стороны, пальцевая агнозия, аграфия и акалькулия). Умеренно нарушена функция обобщения, значительно нарушены счетные операции. Общая тяжесть КН по КШОПС составила 12 из 30 баллов.

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования, ведущими являются выраженные нарушения зрительного гнозиса, конструктивного праксиса и речи по типу смешанной (амнестической и проводниковой) афазии в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокамальному типу» и нарушениями управляющих лобных функций. Степень когнитивного дефекта соответствует умеренной деменции, так как КН привели к социальной и бытовой дезадаптации. Пациентка не способна ориентироваться на знакомых улицах города, выполнять счетные операции, испытывает существенные ограничения в выполнении повседневных дел.

Дополнительные методы исследования: в общем анализе мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B₁₂), биохимическом анализе крови — клинически значимых изменений не обнаружено. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 74 уд/мин. Блокада левой ножки пучка Гиса.

По данным МРТ головного мозга (рис. 2) было обнаружено умеренное расширение наружных ликворных пространств и выраженное расширение задних рогов боковых желудочков, умеренный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз (Fazekas II; см. рис. 2, а), атрофия гиппокампов, больше слева (MTA-1-2; см. рис. 2, б).

Пациентка была осмотрена офтальмологом — нарушения остроты зрения и патологии на глазном дне не выявлено.

Исследование ЦСЖ: снижение уровня Aβ₁₋₄₂ до 600,9 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень T-tau — 225,4 пг/мл (норма ≤300 пг/мл), нормальный уровень p-tau — 24,5 пг/мл (норма ≤27 пг/мл), отношение T-Tau/Aβ₁₋₄₂ — 0,375 (норма ≤0,28). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Сочетание клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и нейрохимических изменений позволило поставить диагноз: БА с поздним началом, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА. Была назначена терапия: донепезил по схеме до 10 мг/сут, а также лакозамид 200 мг/сут для профилактики эпилептических приступов.

Пациентка повторно обследована через 7 мес. Со слов родственников и по данным нейропсихологического обследования, отмечается прогрессирование зрительных и мнестических нарушений. К терапии был добавлен мемантин 20 мг/сут.

Обсуждение

В представленных клинических случаях у обеих пациенток была диагностирована БА, атипичная клиническая форма — синдром ЗКА, подтвержденная анализом ЦСЖ [14]. Было обнаружено снижение содержания Aβ₁₋₄₂,

повышение коэффициента дегенерации в виде отношения T-Tau/ $A\beta_{1-42}$ и нормальные показатели T-Tau и p-tau.

Данные исследований, в которых изучались показатели церебрального амилоидоза и нейродегенерации при ЗКА, противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось о сходном профиле показателей биомаркеров при ЗКА и типичной амнестической форме БА [15]. В других исследованиях было показано, что, по сравнению с другими атипичными формами (логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии, лобная форма БА) и типичной амнестической формой БА, при ЗКА были обнаружены самые низкие уровни T-Tau и p-tau при сходных уровне $A\beta_{1-42}$ и тяжести когнитивного дефекта. Авторы предположили, что более низкие уровни как T-Tau, так и p-tau в ЦСЖ при сходных уровнях $A\beta_{1-42}$ могут отражать особенности локализации нейродегенеративного процесса при этом варианте БА [13, 16]. Другое возможное объяснение может быть связано со скоростью нейродегенерации, учитывая более медленный темп снижения когнитивных функций при ЗКА по сравнению с другими атипичными формами БА [17].

Первый клинический случай демонстрирует типичный вариант развития ЗКА. Основной жалобой пациентки являлось нарушение зрения (вызванное симультанной агнозией). Поэтому в течение трех лет до госпитализации в клинику пациентка посещала офтальмологов, чтобы выяснить причину зрительного дефекта. В среднем диагноз ЗКА устанавливается через 4 года от начала заболевания [1, 18]. До постановки диагноза пациенты нередко несколько раз меняют очки по поводу возрастной гиперметропии или получают оперативное лечение с диагнозом «катаракта». Наряду с нарушениями зрительно-пространственных функций у пациентки были выявлены умеренные нарушения эпизодической памяти и управляющих функций. Хотя нарушения эпизодической памяти и других когнитивных функций на ранних стадиях ЗКА относительно сохранены, прогрессирование нейродегенеративного процесса в конечном итоге приводит к полифункциональному когнитивному дефекту [1, 19].

Особенностью второго клинического случая являлось то, что клиническая картина заболевания не соответствовала критериям «чистой ЗКА» или «ЗКА-плюс». Кроме типичных нарушений зрительно-пространственных функций, у нашей пациентки выявлялись выраженные речевые расстройства, а также умеренные нарушения запоминания и управляющих функций. В то же время у пациентки отсутствовали клинические признаки других нейродегенеративных заболеваний (КБД, ДТЛ, БКЯ). Речевые расстройства у пациентки напоминают логопеническую форму первичной прогрессирующей афазии [20]. Пациентка предъявляла жалобы на затруднения в подборе слов, а при нейропсихологическом исследовании были обнаружены выраженная аномия при назывании предъявляемых предметов, значительные трудности при повторении длинных слов, серий цифр, слов и предложений при относительной сохранности понимания обращенной речи, в том числе категориальной принадлежности слов. Как и ЗКА, логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии представляет собой атипичную форму БА. Методы структурной нейровизуализации при данной форме первичной прогрессирующей афазии обычно выявляют атрофию теменной доли и задних от-

делов височной доли доминантного полушария. Однако синдром первичной прогрессирующей афазии может быть установлен только в том случае, если речевые расстройства доминируют в клинической картине и оказывают значительное влияние на повседневную жизнь с самого начала заболевания [21, 22]. У нашей пациентки речевые расстройства появились только спустя 6 лет после начала зрительных нарушений, и они оказывают менее значимое влияние на повседневную жизнь по сравнению с расстройствами зрительного восприятия. В ряде исследований проводилась оценка речевых нарушений при синдроме ЗКА [4, 23–25]. Так, E. Magnin и соавт. [25] описали «логопенический синдром» у 8 из 9 пациентов с ЗКА. Анализ 40 пациентов с ЗКА показал, что аномия является характерным признаком более чем в 80% случаев ЗКА [4]. Как и при типичной амнестической форме БА, при синдроме ЗКА при прогрессировании могут развиваться нарушения речи и других когнитивных функций [1]. Так, при наблюдении за пациентами с ЗКА (в среднем 21 мес) частота речевых расстройств увеличивается с 36 до 60% [24]. Таким образом, наше наблюдение демонстрирует, что у пациентки с синдромом ЗКА к нарушениям зрительного восприятия при прогрессировании заболевания присоединились речевые расстройства, а также нарушения эпизодической памяти и управляющих функций. По данным МРТ — атрофия гиппокампов.

Другой особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки генерализованных эпилептических припадков, которые наблюдаются у пациентов с БА в 10–20% случаев и, как правило, возникают на более поздних стадиях заболевания [26]. Частота встречаемости припадков у пациентов с аутосомно-доминантным типом наследования существенно выше. Так, по данным национального многоцентрового исследования METHODS, припадки были зафиксированы у 47% пациентов с мутациями в генах *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*. Наиболее характерны для пациентов с БА немоторные судорожные припадки [27, 28]. У представленной пациентки эпилептические припадки были отмечены через 6 лет от дебюта заболевания, на момент их появления ей не проводилось когнитивное тестирование, и в клинику пациентка обратилась уже на стадии выраженных КН.

Современный подход к лечению БА основывается на необходимости назначения как можно более раннего патогенетического лечения. Наиболее современным и интенсивно развивающимся в настоящее время направлением является разработка средств, влияющих на амилоидный каскад и модифицирующих течение заболевания. Адуканумаб — моноклональное антитело, которое предотвращает агрегацию бета-амилоида, — был первым препаратом, одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2021 г. Препарат применяется исключительно на доклинической и ранней клинической стадиях БА (от субъективных КН до легкой деменции) и не показан при умеренной или выраженной деменции, а также в случаях, когда диагноз БА не был подтвержден с помощью биомаркеров [29–31]. Леканемаб, гуманизированное антитело IgG₁, полученное из мышинового антитела mAb158, был одобрен FDA в июле 2023 г. для лечения умеренных КН или легкой деменции при БА. В исследовании III фазы CLARITY AD, в котором приняли участие 1795 пациентов,

леканемаб продемонстрировал замедление прогрессирования заболевания на 24% по сравнению с плацебо и показал высокую эффективность в отношении показателей качества жизни и нагрузки на лиц, осуществляющих уход [32, 33]. Еще одним препаратом, который может быть зарегистрирован в ближайшее время, является донанемаб, способствующий элиминации амилоида из ткани головного мозга. По результатам исследования III фазы, на 76-й неделе лечения наблюдалось снижение риска прогрессирования заболевания на 35% по сравнению с плацебо у пациентов с ранними стадиями БА [34].

Поскольку в основе ЗКА в большинстве случаев лежит патология, характерная для БА, в лечении применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин. Однако в связи с редкостью данной патологии рандомизированные исследования не проводились. Определенную помощь могут оказать средства, используемые при зрительной дис-

функции (например, системы распознавания речи), и развитие стратегии компенсации для улучшения качества жизни (аудиокниги, говорящие часы, звуковые датчики). При ведении пациентов с данной патологией рекомендуется применение методов когнитивной поведенческой терапии, когнитивного тренинга. В целях более ранней диагностики необходимо повышение осведомленности практикующих врачей о существовании данной нозологии [35–38].

Заключение

ЗКА является редким нейродегенеративным синдромом, в основе развития которого в большинстве случаев лежит патология БА. Своевременная и точная диагностика ЗКА необходима для ведения, планирования и оказания своевременной медикаментозной и психологической помощи данной группе пациентов, улучшения качества жизни как самих пациентов, так и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, et al. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):170-8. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70289-7
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1988;45(7):789-93. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310107024
- Дамулин ИВ. Поражение затылочных отделов головного мозга: некоторые клинические, патогенетические и терапевтические особенности. *Медицинский совет.* 2016;(4):36-41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-36-41 [Damulin IV. Damage to the occipital regions of the brain: some clinical, pathogenetic and therapeutic features. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(4):36-41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-4-36-41 (In Russ.).]
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2004 Oct 12;63(7):1168-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000140289.18472.15
- Белопасова АВ, Кадыков АС, Бердникович ЕС и др. Задняя корковая атрофия – вариант прогрессирующих локальных атрофий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016;10(3):61-66. Доступно по ссылке: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/37> [Belopasova AV, Kadykov AS, Berdnikovich ES, et al. Posterior cortical atrophy as a variant of progressive local brain atrophy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(3):61-66. Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/37> (In Russ.).]
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753. Epub 2012 Jul 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Aug 23;367(8):780.
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):870-84. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2.
- Schott JM, Crutch SJ, Carrasquillo MM, et al. Genetic risk factors for the posterior cortical atrophy variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2016 Aug;12(8):862-71. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.010. Epub 2016 Mar 15.
- Mendez MF, Ghajaramia M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14(1):33-40. doi: 10.1159/000058331
- Ossenkuppe R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 19;313(19):1939-49. doi: 10.1001/jama.2015.4669
- Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):587-98. doi: 10.3233/JAD-2010-1401
- Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis).* 2019 Feb;25(1):52-75. doi: 10.1212/CON.0000000000000696
- Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex.* 2007 Oct;43(7):835-45. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70683-x
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
- Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2011 May 24;76(21):1782-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccc98. Epub 2011 Apr 27.
- Montembeault M, Brambati SM, Lamari F, et al. Atrophy, metabolism and cognition in the posterior cortical atrophy spectrum based on Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Neuroimage Clin.* 2018;20:1018-25. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.010. Epub 2018 Oct 10.
- Paterson RW, Toombs J, Slattery CF, et al. Dissecting IWG-2 typical and atypical Alzheimer's disease: insights from cerebrospinal fluid analysis. *J Neurol.* 2015 Dec;262(12):2722-30. doi: 10.1007/s00415-015-7904-3. Epub 2015 Sep 26.
- Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum (Minneapolis).* 2022 Jun 1;28(3):676-701. doi: 10.1212/CON.0000000000001082
- Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, et al. Posterior cortical atrophy phenotypic heterogeneity revealed by decoding 18F-FDG-PET. *Brain Commun.* 2021 Aug 19;3(4):fcab182. doi: 10.1093/braincomms/fcab182
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.

21. Медведева АВ, Гришина ДА. Дифференциальная диагностика первичной прогрессирующей афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Medvedeva AV, Grishina DA. The possibilities of differential diagnosis of primary progressive aphasia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
22. Mesulam MM. Primary progressive aphasia – a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1535-42. doi: 10.1056/NEJMra022435
23. Fitzpatrick D, Blanco-Campal A, Kyne L. A Case of Overlap Posterior Cortical Atrophy and Logopenic Variant Primary Progressive Aphasia. *Neurologist*. 2019 Mar;24(2):62-5. doi: 10.1097/NRL.0000000000000225
24. Migliaccio R, Agosta F, Rasovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1571-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d427
25. Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, et al. Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):528-33. doi: 10.1007/s00415-012-6671-7. Epub 2012 Sep 25.
26. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):992-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.130
27. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, et al; PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9):912-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003048. Epub 2016 Jul 27.
28. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):311-22. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30044-3
29. FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. FDA; 2021. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-grants-accelerated-approvalalzhaimers-drug> (accessed 10.09.2023).
30. Локшина АВ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Lokshina AV, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
31. Захаров ВВ, Локшина АВ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
32. FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. FDA; 2023. Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzhaimers-disease-treatment> (accessed 10.09.2023).
33. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 May 22;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
34. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
35. Локшина АВ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AV, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
36. Локшина АВ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-13 [Lokshina AV, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-13 (In Russ.)].
37. Медведева АВ, Гришина ДА. Дифференциальная диагностика первичной прогрессирующей афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Medvedeva AV, Grishina DA. The possibilities of differential diagnosis of primary progressive aphasia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):121-7. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].
38. Yong KXX, Graff-Radford J, Ahmed S, et al. Diagnosis and Management of Posterior Cortical Atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2023;25(2):23-43. doi: 10.1007/s11940-022-00745-0. Epub 2023 Feb 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2024/26.03.2024/28.03.2024

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.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Хаялиева Н.А. <https://orcid.org/0009-0004-6690-4501>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Тюрина А.Ю. <https://orcid.org/0009-0008-3713-7445>

Аффективные расстройства у пациентов с эпилепсией: первичный процесс или следствие пароксизмальной активности?



Осичкина А.О., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Шова Н.И., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Высокая распространенность первичных аффективных расстройств у пациентов с эпилепсией не вызывает сомнений. Однако среди этой группы лиц зачастую выявляются пациенты, которые страдают аффективными нарушениями, не соответствующими критериям первичных аффективных расстройств, таких как рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство. Целью данной работы является изучение вопросов систематики и клиники аффективных расстройств у пациентов с эпилепсией, а также дифференциально-диагностических подходов к выявлению первичных аффективных расстройств и вторичных аффективных нарушений при эпилепсии. Представлен набор диагностических признаков для дифференцированной оценки аффективных расстройств у пациентов с эпилепсией. Необходимы дальнейшие исследования аффективной патологии у пациентов с эпилепсией и разработка стратегий для их успешного лечения.

Ключевые слова: аффективные расстройства; расстройства настроения; биполярное расстройство; депрессия; межприступное дисфорическое расстройство; эпилепсия.

Контакты: Евгений Дмитриевич Касьянов; ohkasyan@yandex.ru

Для ссылки: Осичкина АО, Касьянов ЕД, Рукавишников ГВ, Шова НИ, Михайлов ВА, Мазо ГЭ. Аффективные расстройства у пациентов с эпилепсией: первичный процесс или следствие пароксизмальной активности? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-54-59

Affective disorders in patients with epilepsy: primary process or consequence of paroxysmal activity?

Osichkina A.O., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Shova N.I., Mikhailov V.A., Mazo G.E.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

The high prevalence of primary affective disorders in patients with epilepsy is beyond doubt. However, patients in this group are often identified as suffering from mood disorders that do not fulfil the criteria for primary mood disorders, such as recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder. The aim of this paper is to analyze the classification and clinical picture of affective disorders in patients with epilepsy and differential diagnostic approaches to identify primary affective disorders and secondary affective disorders in epilepsy. A set of diagnostic signs for the differential assessment of affective disorders in patients with epilepsy is presented. Research of affective pathology in patients with epilepsy and the development of strategies for its successful treatment are still needed.

Keywords: affective disorders; mood disorders; bipolar disorder; depression; interictal dysphoric disorder; epilepsy.

Contact. Evgeny Dmitrievich Kasyanov; ohkasyan@yandex.ru

For reference: Osichkina AO, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Shova NI, Mikhailov VA, Mazo GE. Affective disorders in patients with epilepsy: primary process or consequence of paroxysmal activity? Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-54-59

Высокая распространенность таких первичных аффективных расстройств, как униполярная депрессия и биполярное аффективное расстройство (БАР), у пациентов, страдающих эпилепсией, хорошо известна [1, 2]. Встречаемость данных нозологий у пациентов с эпилепсией значительно выше, чем в общей популяции [3, 4].

Частота возникновения аффективных расстройств на протяжении всей жизни у людей с эпилепсией точно не известна из-за методологических несоответствий в различных

исследованиях, но, согласно имеющимся данным, выявляемость депрессии составляет от 8 до 48% при среднем значении 29% [5]. В систематическом обзоре К.М. Fiest и соавт. [3] сообщалось, что распространенность актуальной депрессии (на момент исследования или в прошлом году) у пациентов с эпилепсией составила 23,1%, а частота возникновения депрессии у таких пациентов в течение жизни – 13%.

В отношении биполярных колебаний известно, что БАР I и II на протяжении жизни встречается у 3,9% насе-

ния [6], а среди пациентов с эпилепсией в исследовании А.М. Kanner и соавт. [7] доля лиц, страдающих расстройствами настроения, составила 23,6%. При этом распространенность депрессии была несколько выше, чем БАР (9,5% против 6,9% соответственно).

Исходя из полученных данных, аффективные нарушения, не достигающие диагностических критериев расстройств настроения, — нередкое явление у пациентов с эпилепсией. Несмотря на высокую распространенность вышеописанных состояний, современная систематика имеет ряд недостатков, связанных с отсутствием четко выделенных критериев. Так, выделенная на определенном этапе для эпилепсии группа аффективных симптомов не показала впоследствии достаточной специфичности [8].

В дальнейшем были отмечены и другие особенности, вызывающие диагностические затруднения при оценке аффективных нарушений при эпилепсии. Зачастую в клинической картине присутствует лишь часть симптомов, по своей выраженности и продолжительности недостаточная для того, чтобы поставить диагноз первичного аффективного расстройства в соответствии с критериями современных психиатрических классификаций. Также остается проблематичным установление причинно-следственных связей между судорожными приступами и наличием расстройств настроения. В связи с проблемами диагностики у пациентов с эпилепсией и расстройствами настроения остаются предметом дискуссий и подходы к назначению терапии [9].

Таким образом, до сих пор остается открытым вопрос дифференциальной диагностики первичных аффективных расстройств и аффективных нарушений вследствие пароксизмального процесса. Целью данного нарративного обзора является изучение современных научных данных на тему патогенетических механизмов развития расстройств настроения при эпилепсии, их клинических особенностей, подходов к терапии, а также дифференциальной диагностики с аффективными нарушениями вследствие пароксизмального процесса.

Подходы к классификации аффективных нарушений при эпилепсии

Поведенческие и психические симптомы, переживаемые пациентами с эпилепсией, принято классифицировать в соответствии с их временной связью с судорожным приступом [10–13]. Выделяют интериктальные аффективные нарушения, при которых не имеется временной связи между их возникновением и эпилептическим приступом; перииктальные симптомы, связанные с приступом, которые могут предшествовать (преиктальные), следовать (постиктальные) или

даже быть выражением судорожной активности (иктальные). Кроме того, выделяют параиктальные явления, относящиеся к психическим симптомам, возникающим у пациентов с эпилепсией после достижения стойкой ремиссии, их также называют «феноменом форсированной нормализации» или «альтернативной психопатологией» (табл. 1) [12].

В первой половине XX в. Е. Kraepelin [14], а затем Е. Bleuler [15] описали периодическую дисфорию, часто встречающуюся у больных эпилепсией. Эти состояния характеризовались раздражительностью, подавленным настроением, тревогой, головной болью, бессонницей, реже эйфорией. На основе их работ D. Blumer и соавт. [8] ввели термин «интериктальное дисфорическое расстройство» (ИДР) для состояния, характеризующегося восемью симптомами, среди которых выделены лабильные депрессивные симптомы (общая слабость, депрессивное настроение, инсомния, боль), лабильные аффективные симптомы (тревога и страх) и специфические симптомы (эйфорическое настроение и пароксизмальная раздражительность). Считается, что для диагностики ИДР необходимо наличие трех симптомов из списка. В дополнение, описанная симптоматика обязательно должна являться причиной снижения повседневной активности и социальной дезадаптации.

Таблица 1. Основные особенности и частота поведенческих и психиатрических проявлений, связанных с эпилептическими приступами

Table 1. The main features and frequency of behavioural and psychiatric manifestations associated with epileptic seizures

Период	Связь с приступом	Длительность симптомов	Симптомы	Распространенность, %
Пре-иктальный	До приступа	Могут наблюдаться за 3 дня до приступа и сохраняться в течение 1 дня после него*	Раздражительность, дисфория, подавленное настроение	13–81,5
Иктальный**	В момент приступа	Менее 1 мин	Страх Сниженный фон настроения Психотическая симптоматика	10–15 1 –
Пост-иктальный	После приступа	Следуют за приступом либо развиваются в течение 120 ч после него	Психотическая симптоматика Депрессивная симптоматика Маниакальная/ гипоманиакальная симптоматика Тревога	11–15 18 22 33
Пара-иктальный	Приступы контролируются***	–	Депрессивная симптоматика Тревога Психотическая симптоматика Психогенные неэпилептические приступы	13–15 11–15 4–8 1,8–10
Интер-иктальный	Нет связи	–	Депрессивная симптоматика Тревога Психотическая симптоматика	24–74 10–25 2–9

Примечания. *В современной научной литературе на данный момент не сформированы четкие временные рамки, которым соответствуют преиктальный период, однако преиктальные симптомы чаще всего определяются как явления, возникшие в диапазоне от 24 ч до 30 мин до начала эпилептического приступа [13]; ** – икольный приступ; *** – пациент в стадии ремиссии.

Однако идея выделения подобного состояния как самостоятельной нозологии подверглась критике со стороны научного сообщества. Результаты исследований указывают на одинаковую распространенность и тяжесть ИДР в целом и его симптомов в частности (включая специфические) у пациентов с депрессией – как с эпилепсией, так и без нее. По мнению авторов, наличие симптомов ИДР может быть связано с тяжело протекающей депрессией и расстройствами тревожного спектра [16]. В других работах также отмечалась высокая частота встречаемости сопутствующей депрессии и тревожных расстройств у пациентов с выявленным ИДР [17, 18].

В исследовании Т. Suda и соавт. [19] вовсе не было обнаружено пациентов с эпилепсией и ИДР без какой-либо другой сопутствующей психиатрической патологии. М. Mula и соавт. [20] отмечают, что ИДР также встречается у пациентов с мигренью. Полученные данные указывают на то, что ИДР не является специфическим клиническим проявлением у пациентов с эпилепсией, а наблюдаемая симптоматика может встречаться в контексте многих других заболеваний.

Особенности клинической картины первичных аффективных расстройств

Депрессивный эпизод

Депрессия у пациентов с эпилепсией не всегда соответствует критериям современных психиатрических классификаций как по времени течения, так и по наличию необходимого количества симптомов для постановки диагноза депрессивного эпизода [21, 22]. До 50% пациентов с эпилепсией, имеющих депрессивные проявления, не укладываются в диагностические критерии DSM-IV и МКБ-10 [23]. Причины этого феномена до сих пор остаются предметом изучения. Не исключают, что влияние антиэпилептических препаратов (АЭП) на настроение и аффективные колебания в некоторой степени объясняет нетипичные черты депрессии при эпилепсии [9]. С одной стороны, появление депрессивных симптомов может быть следствием применения таких препаратов, как вигабатрин, тиагабин, топирамат и фенобарбитал. С другой стороны, некоторые АЭП (например, ламотриджин) имеют доказанную антидепрессивную активность и могут маскировать полноценную клиническую картину [24]. Более того, существуют данные, свидетельствующие о том, что риск возникновения депрессии повышается при снижении уровня комплаенса в отношении АЭП [25, 26].

Маниакальный и смешанный эпизоды

Клиническая картина расстройств настроения у пациентов с эпилепсией зачастую характеризуется преобладанием смешанных состояний – плеоморфным паттерном аффективных симптомов с пароксизмальной раздражительностью, сопровождающейся эйфорическим настроением [27]. Также встречаются данные, свидетельствующие о том, что частота смешанной депрессии и риск развития биполярности выше у пациентов, страдающих эпилепсией [28].

С одной стороны, симптомы мании зачастую наблюдаются изолированно в иктальном и постиктальном периоде [29], что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики с БАР. С другой стороны, наличие биполярных симптомов в клинической картине может слу-

жить предиктором манифестации биполярного расстройства в будущем. Также нельзя исключать возможность снижения выраженности маниакальной симптоматики в результате применения АЭП.

Исходя из вышесказанного, мы сталкиваемся с проблемой гиподиагностики как депрессивных, так и маниакальных состояний у данной группы пациентов, в результате чего они долгое время могут оставаться без надлежащей терапии.

Суицидальное поведение у пациентов с эпилепсией

Лица, страдающие эпилепсией, демонстрируют более высокий уровень самоубийств (12%) по сравнению с населением в целом (1,1–1,2%) [30]. В то же время среди пациентов с эпилепсией, страдающих сопутствующей психической патологией (в частности, с расстройствами настроения и тревожными расстройствами), J. Christensen и соавт. [31] обнаружили почти 14-кратный риск самоубийства. В исследуемую популяцию авторы включали только случаи самоубийств, по которым вердикт coronera (должностное лицо, устанавливающее причину смерти, произошедшей при невыясненных обстоятельствах) был «самоубийство», в отличие от других исследований, включающих случаи с неустановленной причиной (открытый вердикт) [32]. Однако в данной работе не была изучена возможная связь периода эпилепсии (преиктальный, иктальный и т. д.) с фактом совершения самоубийства. Также отдельно не рассматривались постиктальные психозы, зависимость суицидального поведения от текущей фазы расстройства настроения и другие возможные факторы [31]. J.E. Jones и соавт. [30] в своем исследовании отметили, что самые высокие риски суицидальных попыток у пациентов с эпилепсией были связаны с наличием депрессивного и маниакального эпизодов в течение жизни (отношение шансов 5,9 и 12,6 соответственно).

АЭП и риск суицида

В научной литературе в течение длительного времени обсуждался вопрос влияния АЭП на риск суицида [33–35]. Согласно данным метаанализа 2021 г., в настоящее время нет доказательств того, что АЭП (эсликарбазепин, перампанел, бриварацетам, каннабидиол и ценобамат) повышают суицидальность при эпилепсии [36]. В некоторых работах подчеркивалось наличие неоднородности исследований на клиническом и методологическом уровнях, что затрудняет оценку влияния АЭП на суицидальный риск [37]. Несмотря на то что последние исследования не преодолели ограничений предыдущих, доступная литература не подтверждает очевидной причинно-следственной связи между АЭП и самоубийством [38].

Алгоритм дифференциальной диагностики

Алгоритм дифференциальной диагностики первичных расстройств настроения и аффективных нарушений вследствие пароксизмального процесса предполагает комплексный подход, основанный как на результатах инструментальных методов исследования, так и на данных анамнеза заболевания.

С точки зрения нейровизуализации, атрофия гиппокампа является одной из наиболее часто выявляемых аномалий у пациентов с эпилепсией и первичной депрессией [39]. Также было выявлено, что при первичных депрессив-

Таблица 2. Основные дифференциально-диагностические признаки для оценки аффективных нарушений при эпилепсии и сопутствующих первичных аффективных расстройств

Table 2. The main differential diagnostic signs for the evaluation of affective disorders in epilepsy and concomitant primary affective disorders

Признаки	Первичные аффективные расстройства	Аффективные нарушения при эпилепсии
Локализация эпилептиформной активности	Преимущественно височная, лобная, лобно-височная области доминантного полушария [41]	Может наблюдаться как в височной, лобной, лобно-височной областях доминантного полушария, так и в других областях
Радиологические изменения в области гиппокампа	Встречаются значительно чаще [39]	Встречаются реже
Наследственная отягощенность	+	+/-
Возраст манифестации аффективного расстройства	Ранний/средний	Средний/поздний
Ответ на стандартную антидепрессивную терапию	Хороший	Частичный или отсутствует [43]
Рекуррентность	Высокая	Низкая

ных расстройствах и эпилепсии выявляются структурно-функциональные изменения одних и тех же нейроанатомических областей [40, 41]. При эпилепсии соответствующие области включают мезиальную и орбитофронтальную области, а также мезиально-височные и подкорковые структуры, такие как ядра таламуса. При первичной депрессии Y.I. Sheline [41] описал существование морфологических и объемных изменений в различных нейроанатомических структурах, которые формируют «лимбико-кортикально-стриарно-паллидарно-таламический тракт». Таким образом, представляется логичной высокая распространенность депрессии – от 19 до 65% – среди пациентов с эпилепсией мезиально-височного или лобного происхождения [40].

Для первичных аффективных расстройств (рекуррентного депрессивного расстройства и БАР) характерны ранняя манифестация (в молодом или среднем возрасте), а также частая встречаемость наследственной отягощенности психическими расстройствами, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Следует отметить тот факт, что высокая рекуррентность, в противопоставление редким, иногда даже однократным эпизодам расстройства настроения, свидетельствует о слабой связи

эпилептического процесса с аффективными симптомами. И это скорее вопрос коморбидности, нежели следствия пароксизмальных явлений.

Немаловажную роль в дифференциальной диагностике играет выраженность ответа на стандартную антидепрессивную терапию. К примеру, постиктальный депрессивный эпизод может возникнуть, несмотря на успешное лечение интериктальных депрессивных симптомов [42]. Эта неспособность постиктальных депрессивных симптомов реагировать на стандартные фармакологические стратегии предполагает различные основные патогенетические механизмы по сравнению с интериктальными и/или первичными психическими расстройствами [43].

На основании данных литературных источников представлен следующий набор диагностических признаков для дифференцированной оценки аффективных расстройств при эпилепсии (табл. 2).

Заключение

На основании представленных данных можно видеть, что текущие подходы к диагностической оценке аффективных расстройств при эпилепсии достаточно вариабельны, но в то же время они зачастую упускают важные с клинической точки зрения аспекты [8]. Разработка новых интегративных подходов, включающих данные о клинической картине, течении заболевания, нейровизуализации и ответе на терапию, может в перспективе существенно оптимизировать лечение таких пациентов. Представленный выше алгоритм оценки может рассматриваться как один из возможных методов для выбора индивидуализированных терапевтических тактик и, в свою очередь, дополняться после проведения диагностики необходимыми лечебными стратегиями [44].

Исходя из вышесказанного, становится очевидной необходимость дальнейших исследований, касающихся аффективной патологии у пациентов с эпилепсией, и разработки стратегий для их успешного лечения. Описанный выше на основании проведенных ранее исследований диагностический алгоритм может улучшить дифференциальную диагностику аффективной патологии у пациентов с эпилепсией, а также поможет принять решение о назначении индивидуализированной схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2021 Apr;17(2):176-86. doi: 10.3988/jcn.2021.17.2.176
- Киссин МЯ, Селютин ЕВ. Причины развития нозогенных психических расстройств у пациентов с эпилепсией.

- Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(3):293-7. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.293-297 [Kissin MYa, Selyutina EV. Causes of nosogenic mental disorders in patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(3):293-7.

- doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.293-297 (In Russ.).]

- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):590-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0. Epub 2012 Nov 21.

4. Li J, Ledoux-Hutchinson L, Toffa DH. Prevalence of Bipolar Symptoms or Disorder in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2022 May 10;98(19):e1913-e1922. doi: 10.1212/WNL.0000000000200186. Epub 2022 Mar 15.
5. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S31-41. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01522.x
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jul;62(7):768.
7. Kanner AM, Saporta AS, Kim DH, et al; Human Epilepsy Project. Mood and Anxiety Disorders and Suicidality in Patients With Newly Diagnosed Focal Epilepsy: An Analysis of a Complex Comorbidity. *Neurology*. 2023 Mar 14;100(11):e1123-e1134. doi: 10.1212/WNL.0000000000201671. Epub 2022 Dec 20.
8. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5(6):826-40. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.08.003
9. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. 2007;30(7):555-67. doi: 10.2165/00002018-200730070-00001
10. Ettinger AB, Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. London: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
11. Kanner AM, Schachter SC, eds. Psychiatric controversies in epilepsy. San Diego: Academic Press; 2008.
12. Teixeira AL. Peri-Ictal and Para-Ictal Psychiatric Phenomena: A Relatively Common Yet Unrecognized Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;55:171-81. doi: 10.1007/7854_2021_223
13. Besag FMC, Vasey MJ. Prodrome in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Jun;83:219-33. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.019. Epub 2018 Apr 10.
14. Kraepelin E. Psychiatrische Bewegungsbilder. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1923;85(1):609-13.
15. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 8th ed. Berlin: Springer; 1949.
16. Zinchuk M, Kustov G, Pashnin E, et al. Interictal dysphoric disorder in people with and without epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Jun;62(6):1382-90. doi: 10.1111/epi.16902. Epub 2021 Apr 15.
17. Wiglusz MS, Landowski J, Cubala WJ. Interictal dysphoric disorder of epilepsy: A continuing diagnostic challenge. *Epilepsy Behav*. 2019 Jun;95:34-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.036. Epub 2019 Apr 22.
18. Amiri M, Hansen CP. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: A doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure*. 2015 Jan;24:70-6. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.009. Epub 2014 Aug 29.
19. Suda T, Tatsuzawa Y, Mogi T, Yoshino A. Interictal dysphoric disorder in patients with localization-related epilepsy: Diagnostic relationships with DSM-IV psychiatric disorders and the impact of psychosocial burden. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:142-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.020. Epub 2015 Dec 17.
20. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):650-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01434.x. Epub 2007 Dec 18.
21. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*. 2012 Jun;24(2):156-68. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.007. Erratum in: *Epilepsy Behav*. 2014 Mar;32:170
22. Кустов ГВ, Акжигитов РГ, Лебедева АВ и др. Межприступное дисфорическое расстройство: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(9-2):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171179239-43 [Kustov GV, Akzhigitov RG, Lebedeva AV, et al. Interictal dysphoric disorder: a current state of the problem. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9-2):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171179239-43 (In Russ.)].
23. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav*. 2000 Apr;1(2):100-5. doi: 10.1006/ebbeh.2000.0050
24. Miller JM, Kustra RP, Vuong A, et al. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs*. 2008;68(11):1493-509. doi: 10.2165/00003495-200868110-00003
25. Yang Y, Yang M, Shi Q, et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2020 May;106:107030. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107030. Epub 2020 Apr 2.
26. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, et al. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Jul;36:138-43. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.011. Epub 2014 Jun 11.
27. Wiglusz MS, Landowski J, Cubala WJ, Agius M. Overlapping phenomena of bipolar disorder and epilepsy – a common pharmacological pathway. *Psychiatr Danub*. 2015 Sep;27 Suppl 1:S177-81.
28. Akinci E, Basaran S, Tas H. Evaluation of Depression with Mixed Features and Bipolarity Screening in Patients with Epilepsy. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2021;31:77-82. doi: 10.5152/pcp.2021.20163
29. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):708-13. doi: 10.1212/01.wnl.0000113763.11862.26
30. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4 Suppl 3:S31-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.019
31. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):693-8. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70175-8
32. Powell J, Geddes J, Deeks J, et al. Suicide in psychiatric hospital in-patients. Risk factors and their predictive power. *Br J Psychiatry*. 2000 Mar;176:266-72. doi: 10.1192/bjp.176.3.266
33. Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord*. 2013 Aug;15(5):622-7. doi: 10.1111/bdi.12091. Epub 2013 Jun 12.
34. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):335-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e
35. Machado RA, Espinosa AG, Melendrez D, et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure*. 2011 May;20(4):280-4. doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.010. Epub 2011 Jan 26.
36. Klein P, Devinsky O, French J, et al. Suicidality Risk of Newer Antiseizure Medications: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Sep 1;78(9):1118-27. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.2480
37. Ferrer P, Ballarin E, Sabate M, et al. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology*. 2014;42(2):107-20. doi: 10.1159/000356807. Epub 2014 Jan 3.
38. Mula M. Suicidality and antiepileptic drugs in people with epilepsy: an update. *Expert Rev Neurother*. 2022 May;22(5):405-10. doi: 10.1080/14737175.2022.2064744. Epub 2022 Apr 13.
39. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2000 Apr;39(2):121-5. doi: 10.1016/s0920-1211(99)00117-5
40. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S27-39. doi: 10.1212/wnl.58.8_suppl_5.s27

41. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):338-52. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00347-0
42. Kanner A. Peri-ictal psychiatric phenomena. In: Trimble M, Schmitz B, eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. P. 57-66. doi: 10.1017/CBO9780511977145.007
43. Kanner AM, Wu J, Barry J, et al. Atypical depressive episodes in epilepsy: a study of their clinical characteristics and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62(Suppl 5):A249.
44. Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, et al. ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):316-34. doi: 10.1111/epi.17140. Epub 2021 Dec 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.12.2023/21.02.2024/22.02.2024

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.

Осичкина А.О. <https://orcid.org/0000-0002-7333-6459>

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Рукавишников Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Шова Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Моделирование отдаленных результатов и риска смерти у пациентов с постинсультной спастичностью при проведении инъекций абоботулотоксина в структуре реабилитации



Хатькова С.Е.^{1,2}, Гильвег А.С.²

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; ²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия ¹Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; ²Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, 3

На сегодняшний день отсутствуют российские и международные исследования, оценивающие долгосрочную эффективность ботулинотерапии (инъекций абоботулотоксина — АбоБТА) на фоне проведения реабилитации у пациентов с постинсультной спастичностью с точки зрения их влияния на риск смерти от всех причин и развитие сердечно-сосудистых осложнений. В проведенном в Великобритании 10-летнем исследовании проанализировано влияние инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью после инсульта на отдаленные клинические (смертность от всех причин, развитие сердечно-сосудистых осложнений, продолжительность и качество жизни) и экономические (прямые медицинские расходы) результаты. Впервые была разработана модель для оценки клинической (продолжительность жизни с поправкой на ее качество) и экономической пользы проведения инъекций АбоБТА в структуре реабилитации по сравнению с реабилитацией без ботулинотерапии у пациентов с постинсультной спастичностью. Показано, что включение периодических инъекций АбоБТА в процесс реабилитации привело к снижению риска смерти от всех причин на 8,8%, увеличению продолжительности жизни на 13% (а с поправкой на ее качество — на 59% по сравнению с проведением реабилитации без ботулинотерапии) и показана эффективность с точки зрения затрат. Применение инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью после инсульта в структуре реабилитации экономически эффективно в долгосрочной перспективе и улучшает отдаленные результаты, включая выживаемость после инсульта.

Ключевые слова: инсульт; спастичность; инъекции абоботулотоксина; реабилитация; экономическая эффективность.

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова; hse15@mail.ru

Для ссылки: Хатькова СЕ, Гильвег АС. Моделирование отдаленных результатов и риска смерти у пациентов с постинсультной спастичностью при проведении инъекций абоботулотоксина в структуре реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-60-68

Modelling long-term outcomes and mortality risk in patients with post-stroke spasticity during abobotulinum toxin injections as part of rehabilitation

Khatkova S.E.^{1,2}, Gilweg A.S.²

¹State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, FMBA of Russia, Moscow; ²National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia, Moscow ¹23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia; ²3, Ivan'kovskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

To date, there are no Russian or international studies investigating the long-term efficacy of botulinum therapy (abobotulinum toxin injections — AboBTX) during rehabilitation in patients with post-stroke spasticity in terms of its impact on the risk of death from all causes and the development of cardiovascular complications. A 10-year study conducted in the United Kingdom analyzed the effects of AboBTX injections in patients with post-stroke spasticity on long-term clinical (all-cause mortality, cardiovascular events, length and quality of life) and economic (direct medical costs) outcomes. For the first time ever, a model was developed to evaluate the clinical (quality-adjusted life expectancy) and economic benefits of AboBTX injections in the structure of rehabilitation compared to rehabilitation without botulinum therapy in patients with post-stroke spasticity. It was shown that the inclusion of regular injections of AboBTX in the rehabilitation process resulted in an 8.8% reduction in the risk of death from all causes, a 13% increase in life expectancy (and by 59% in quality-adjusted terms compared to rehabilitation without botulinum therapy) and proved to be cost-effective. The use of AboBTX injections in patients with post-stroke spasticity as part of rehabilitation is cost-effective in the long term and improves long-term outcomes, including post-stroke survival.

Keywords: stroke; spasticity; abobotulinum toxin injections; rehabilitation; economic efficiency.

Contact: Svetlana Evgenievna Khatkova; hse15@mail.ru

For reference: Khatkova SE, Gilweg AS. Modelling long-term outcomes and mortality risk in patients with post-stroke spasticity during abobotulinum toxin injections as part of rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-60-68

Постинсультная спастичность

В связи с тем что у части пациентов после инсульта существует высокий риск развития повторных событий, серьезных сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смерти [1–3], а более чем у 30% из них развивается спастичность [4], значимо снижающая подвижность, физическую активность и работоспособность, необходимо проведение мероприятий по вторичной профилактике инсульта [5] с включением аэробной физической активности, борьбы с гиподинамией [4–6], способствующих физическому восстановлению.

Спастичность — это сенсомоторное нарушение, которое проявляется перемежающейся или длительной непровольной активацией мышц и развивается вследствие повреждения центральных пирамидных и экстрапирамидных путей, вовлеченных в осуществление двигательных команд [7, 8]. Она является причиной боли, дискомфорта, деформаций и становится серьезным препятствием при проведении физической реабилитации [4]. Помимо спастичности, у пациентов развивается целый комплекс моторных и немоторных симптомов, значимо затрудняющих реабилитацию [4, 8, 9].

В реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью используются различные физические, фармакологические методы и их комбинации для снижения мышечного тонуса и профилактики развития вторичных осложнений. В многочисленных исследованиях показано, что применение инъекций абоботулоксина (АбоБТА) в сочетании с реабилитацией безопасно и эффективно снижает спастичность в верхних и нижних конечностях [9, 10], улучшает результаты реабилитации [10, 11], уменьшает боль [12], повышает качество жизни (КЖ) пациентов [13]. Однако все они ограничивались наблюдением за пациентами в течение 2 лет. В связи с этим неизвестно, может ли связанное с регулярным проведением инъекций АбоБТА улучшение подвижности способствовать снижению риска СС-осложнений и смерти от всех причин. Чтобы оценить, как могут инъекции АбоБТА влиять на отдаленные результаты, была разработана модель 10-летней выживаемости, в которой сравнивались эффекты реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них. Показано, что регулярное применение инъекций в структуре реабилитации повышает общую выживаемость у пациентов со спастичностью после инсульта на 8,8%, их КЖ — на 59% и обладает хорошим соотношением затрат и эффективности.

Несмотря на неуклонно повышающийся уровень оказания медицинской помощи пациентам с инсультом и внедрение мероприятий по его профилактике, распространенность его растет. Инсульт остается ведущей причиной инвалидизации взрослого населения [14]. Неуклонно увеличивается уровень летальности от инсульта и развития СС-осложнений [15]. Все это приводит к увеличению спроса на услуги по реабилитации, поиску наиболее эффективных методов восстановления пациентов. Поэтому Всемирной организацией здравоохранения был разработан план действий по борьбе с инсультом, определены целевые показатели и исследовательские приоритеты для улучшения мероприятий по борьбе с ним [16]. Одним из важнейших направлений является реабилитация. В структуре развивающихся после инсульта проблем основными являются двигатель-

ные, речевые и когнитивные нарушения [17]. Двигательный дефицит, возникающий примерно у 80% пациентов, ограничивает их подвижность, а в 50–70% случаев приводит к развитию осложнений (контрактур, боли и т. д.) и мешает социально-бытовой интеграции [18]. У 30–40% пациентов с двигательными нарушениями в разные сроки после инсульта (от нескольких недель до месяцев) развивается спастичность, которая мешает восстановлению функции конечностей и требует использования определенных методов для ее коррекции [19]. Спастичность развивается из-за повреждения центральных моторных и экстрапирамидных путей, вовлеченных в осуществление двигательных команд. Возникающее нарушение сенсомоторного контроля в конечностях проявляется перемежающейся или длительной непровольной активацией мышц [20]. Спастичность является причиной боли, дискомфорта и деформаций, а также серьезным препятствием для проведения реабилитации, в частности физических упражнений [21]. Поэтому необходимо предупреждать ее возникновение, а в случае ее развития своевременно бороться с ней, что повысит КЖ, снизит социальные последствия, экономические затраты и частоту инвалидизации. Практика последних лет и результаты проведенных исследований продемонстрировали важность физических упражнений у пациентов после инсульта и эффективность реабилитации в целом в отношении двигательных нарушений и спастичности [22], функционального восстановления, уменьшения количества повторных госпитализаций, смертности от всех причин и от СС-осложнений, а также частоты повторных инсультов в отдаленные сроки и повышения КЖ [23]. С высокой степенью доказательности показано, что длительное (в течение 2 лет) применение ботулинотерапии (инъекций АбоБТА) у пациентов со спастичностью верхних и нижних конечностей улучшает результаты реабилитации: повышает функциональную независимость [10, 11, 13], снижает боль, нагрузку на ухаживающих за пациентами лиц [24–26]. В последние годы в мире активно анализируется эффективность комбинаций различных реабилитационных стратегий, изменяющих нейропластичность центральной нервной системы и способствующих лучшему функциональному восстановлению. Многие методы внесены в клинические рекомендации и внедрены в практическое здравоохранение, используются в высокотехнологичных программах реабилитации. К ним относится и ботулинотерапия (*уровень доказательности — IA*) [27]. Тем не менее продолжается поиск наиболее эффективных сочетаний методов, которые покажут свою результативность не только в отношении снижения спастичности, функциональном улучшении, но и в отдаленных исходах.

Модель 10-летней выживаемости после инсульта

Для лучшего понимания эффективности включения в реабилитацию инъекций АбоБТА в сравнении с проведением реабилитации без инъекций была разработана модель 10-летней выживаемости после инсульта с использованием программы Microsoft Excel: Microsoft Office 365 (Microsoft Corp., США). Методы, направленные на улучшение физического функционирования и сохранение подвижности у выживших после инсульта пациентов со спастичностью (тренировки для улучшения движений и баланса, кардиореспираторные и силовые тренировки, силовые упражне-

ния и др.), учитывались в реабилитационных программах. Были рассчитаны дополнительные затраты на единицу индекса качества жизни – продолжительность жизни в годах с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Years, QALY) и коэффициент эффективности дополнительных затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) для комбинации реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них. Авторами проведен обзор литературы с целью поиска данных для количественной оценки влияния инъекций АбоБТА на показатели инвалидности у пациентов с постинсультной спастичностью и связи между ними и отдаленными результатами (смерть и вторичные СС-осложнения у выживших после инсульта). После этого была разработана модель для оценки пользы для пациентов при использовании реабилитации с инъекциями АбоБТА и без них в отношении отдаленных результатов, продолжительности жизни, в том числе с поправкой на ее качество, и прямых медицинских затрат. Единственным функциональным результатом, позволив-

шим смоделировать влияние инъекций ботулотоксина на смертность от всех причин, оказался показатель функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM). Так, в одном из исследований, в котором изучалось влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM и его увеличение после реабилитации, показана их связь со снижением риска смерти от всех причин у лиц, перенесших инсульт [28–30]. В разработанной модели у всех пациентов отслеживали нежелательные явления, продолжительность постинсультной спастичности, а также отдаленные результаты состояния здоровья и смерти. Информацию о состоянии здоровья получали из данных о выживаемости лиц, перенесших инсульт [12]. Предполагалось, что пациенты были подвержены реабилитации (с инъекциями АбоБТА или без них) в течение 10 лет. В смоделированной популяции пациентов учитывалось, что у значительной части выживших после инсульта [31–34] симптомы спастичности чаще развивались после первого события. Предполагалось, что базовые пока-

затели общей выживаемости лиц, перенесших инсульт, одинаковы у пациентов с симптомами спастичности и без них [12]. Вероятности выживаемости для каждого вида лечения были рассчитаны на основе смоделированных отношений рисков (ОР), вероятность нефатального повторного инсульта и СС-осложнений была получена из литературы [35, 36]. Данные об использовании ресурсов здравоохранения были основаны на анализе полезности затрат инъекций АбоБТА у пациентов со спастичностью верхних и/или нижних конечностей [37] (табл. 1) и улучшении КЖ (как значенности полезности).

Сведения о почасовых расценках на медицинские услуги в местах проживания пациентов и в больницах, затратах на стационарные и амбулаторные медицинские услуги были получены из исследования [38] и данных Национальной службы здравоохранения (NHS) UK Cost Collection 2018/2019 [39] (табл. 2).

График инъекций АбоБТА был построен в соответствии с инструкцией по применению препарата в Великобритании [40]. Предполагалось, что пациентам, получавшим реабилитацию в комбинации с инъекциями АбоБТА, вводили препарат каждые 12 нед в течение 10 лет. Все затраты и выгоды для здоровья были снижены на 3,5%, согласно руководству Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) по методам оценки технологий [6].

Были проведены односторонний детерминированный анализ чувстви-

Таблица 1. *Базовые оценки использования ресурсов здравоохранения*

Table 1. *Basic estimates of resource consumption in the healthcare sector*

Параметр	Реабилитация	Реабилитация + инъекции АбоБТА
Средняя доза АбоБТА на 1 введение, ЕД	0	1170,8
Доля случаев введения АбоБТА:		
в амбулаторных условиях	0	0,075
в условиях дневного стационара	0	0,925
Продолжительность введения, ч	0	0,728
Повторные посещения специалиста по физической реабилитации (среднее число в год)	2,1	3,5
Реабилитация, ч/год:		
в дневном стационаре	1,76	14,85
в амбулаторных или домашних условиях	8,07	29,47
Необходимость в уходе на дому, ч/год	41,28	255,12
Вероятность необходимости приема баклофена:		
интратекально	0,011	0,00
перорально	0,23	0,23
Средняя доза баклофена, мг/сут:		
перорально	30,11	39,25
интратекально	0,08	0,0
Вероятность необходимости перорального приема габапентина	0	0,012
Средняя доза габапентина, вводимого перорально, мг/сут	0	450
Нежелательные явления ботулинотерапии (среднее число в год)	0	1
Вероятность развития ботулизма	0	0,0003
Электромиография в амбулаторных условиях	0	1
Посещения специалиста по физической терапии	0	6
Посещения невролога	0	1
Сеансы реабилитации в амбулаторных условиях	0	20

тельности (deterministic sensitivity analysis, DSA) путем изменения входных данных для ключевых переменных модели и вероятностный анализ чувствительности (probabilistic sensitivity analysis, PSA) с распределениями, назначенными ключевыми переменными модели, и показателями полез-

ности, определенными путем случайной выборки (1000 итераций) [41]. Второй детерминированный анализ чувствительности был проведен для определения влияния оценок использования ресурсов на дополнительные затраты и показатель ICER на основе практики здравоохранения Вели-

Таблица 2. *Оценка стоимостных параметров реабилитации с введением ботулотоксина*
Table 2. *Estimation of cost parameters for rehabilitation with the introduction of botulinum toxin*

Параметр	Стоимость, ф. с.	Примечание
<i>Стоимость и введение АбоБТА</i>		
Стоимость флакона АбоБТА (доза 500 ЕД)	154	Dysport®, UK, Ex-MAN [40]
Расходы на введение препарата (в час): амбулаторно	47,33	Средняя стоимость услуг физического терапевта* по месту жительства – расчет по данным L. Curtis [38]
дневной стационар	49,67	Средняя стоимость услуг физического терапевта в стационаре – расчет по данным L. Curtis [38]
<i>Медицинские услуги</i>		
Последующие визиты (за один визит)	58,00	Единовременная стоимость амбулаторной реабилитации – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Реабилитация в дневном стационаре (в час)	49,67	Средняя стоимость услуг физического терапевта в стационаре – расчет по данным L. Curtis [38]
Реабилитация в амбулаторных или домашних условиях (в час)	47,33	Средняя стоимость услуг физического терапевта по месту жительства – расчет по данным L. Curtis [38]
Уход на дому (в час)	27,29	Средневзвешенная стоимость ухода на дому в час (24 ф. с. в час в будний день, 30 ф. с. в час за личный прием в будний день; 25 ф. с. в час в дневное время в выходные дни, 30 ф. с. в час за личный прием в дневное время в выходные дни) – расчет по данным L. Curtis [38]
Установка интратекальной помпы	8764	Единовременная стоимость установки устройства для интратекального введения лекарственных препаратов для лечения неврологических заболеваний у лиц в возрасте 19 лет и старше – расчет на основе данных NHS о расходах за 2018–2019 гг. [39]
Стоимость баклофена (за 1 мг)	0,28	Средняя цена в Великобритании [40]
Стоимость баклофена для интратекального введения (за 1 мг)	5,42	Средняя цена в Великобритании [40]
Стоимость габапентина (за 1 мг)	0,06	Средняя цена в Великобритании [40]
Расходы при повторном инсульте	4750,71	Средняя стоимость госпитализации, инсульт – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Расходы при развитии СС-осложнений	2366,94	Средняя стоимость госпитализации при фактическом или предполагаемом инфаркте миокарда – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Нежелательные явления – ботулизм	199,00	За один случай
Электромиография	199,00	Предполагается, что эти затраты идентичны единовременным затратам на стандартные ЭЭГ, ЭМГ или другие исследования, позволяющие судить о нервно-мышечной проводимости у лиц 19 лет и старше в условиях стационара – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Прием физиотерапевта в амбулаторных условиях	58,00	Единовременная стоимость амбулаторного приема физического терапевта – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Прием невролога в амбулаторных условиях	177,00	Единовременная стоимость посещения невролога – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]
Сеансы реабилитации в амбулаторных условиях	58,00	Единовременная стоимость амбулаторной физической реабилитации – данные о расходах NHS за 2018–2019 гг. [39]

Примечание. Ф. с. – фунты стерлингов. *Физический терапевт – врач физической и реабилитационной медицины.

кобритании [42]. Предполагалось, что оценка дополнительных затрат, хотя она и была ограничена включением лишь пациентов со спастичностью верхних конечностей, может отражать преимущества инъекций АбоБТА для лечения спастичности верхних и нижних конечностей при использовании ресурсов в клинической практике в Великобритании.

Использование ботулинотерапии при постинсультной спастичности

В качестве показателя эффективности, который был использован для моделирования влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин у пациентов после инсульта, получавших лечение по поводу спастичности, согласно обзору литературы, был определен балл FIM. Выжившие после инсульта, у которых отмечалось более значимое улучшение показателя FIM во время реабилитации, имели более низкий риск смерти от всех причин (ОР суммарного эффекта на 1 балл прироста FIM: 0,9626; 95% доверительный интервал 0,9245–1,0022) [29, 30]. У пациентов, получавших инъекции АбоБТА и реабилитацию, наблюдалось большее изменение FIM, чем у пациентов, получавших реабилитацию без инъекций [28]. Результаты моделирования показали, что добавление инъекций АбоБТА к реабилитации привело к снижению риска смерти от всех причин на 8,8%, относительноному увеличению продолжительности жизни на 12,8% и увеличению общих затрат (на 42 328 фунтов стерлингов за 10 лет, включая 9520 фунтов стерлингов на приобретение лекарственных препаратов и 743 фунта стерлингов на их введение; табл. 3).

Дополнительные затраты были обусловлены увеличением количества часов ухода на дому и проведением реабилитации у пациентов, получавших инъекции АбоБТА, по сравнению с пациентами без инъекций [43]. За 10-летний период наблюдалось существенное изменение индекса QALY у пациентов, которым проводились инъекции АбоБТА на фоне реабилитации (4,647 против 2,926 соответственно; см. табл. 3).

Коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) при проведении инъекций АбоБТА оказался ниже установленного верхнего порога в 30 тыс. фунтов стерлингов (что считается экономически эффективным использованием ресурсов в Великобритании) и составил 24 602 фунта стерлингов за единицу QALY. Все другие анализы сценариев показали, что сочетание инъекций АбоБТА и реабилитации обеспечивает экономию затрат в сравнении с проведением только реабилитации. Согласно национальным рекомендациям Великобритании, пациентам проводятся повторные инъекции, если симптомы спастичности возникают через 3–6 мес [44], в связи с этим были протестированы три различные схемы инъекций АбоБТА с неизменной ценой флакона: каждые 12 нед (3 мес), 16 нед (4 мес) и 24 нед (6 мес). Показатель ICER составил 21 618 – 24 602 фунта стерлингов.

Односторонний детерминированный анализ чувствительности был проведен для определения параметров модели, вносящих наибольшую неопределенность в результаты: уход на дому (т. е. количество часов и финансовые затраты), базовое отношение рисков для смертности от всех причин, влияние реабилитации с инъекциями АбоБТА (или без них) на функциональный исход, КЖ и стоимость флакона АбоБТА. Показатель ICER оставался ниже 30 тыс. фунтов стерлингов, за исключением низкого значения показателя состояния здоровья при проведении реабилитации с инъекциями АбоБТА в последующие годы и высокого значения отношения рисков смертности от всех причин (верхняя граница 95% доверительного интервала).

Совместная неопределенность параметров была исследована с помощью вероятностного анализа чувствительности. В анализе базового сценария стандартное отклонение параметров использования ресурсов здравоохранения (т. е. число повторных визитов в год, часов реабилитации в дневном стационаре в год, а также в амбулаторных условиях или на дому в год) было установлено на уровне 10% от детерминистического среднего значения [43]. Была построена кривая приемлемости экономической эффективности, чтобы проиллюстрировать вероятность того, что каждая стратегия является рентабельной при различных уровнях готовности оплаты (рис. 1). Получена

Таблица 3. Результаты расчета стоимости лечения
Table 3. Results of the calculation of treatment costs

Категория	Параметр	Инъекции АбоБТА и реабилитация	Реабилитация	Абсолютная разница	
Годы жизни	Вмешательство	5,15	4,56	0,59	
	Повторный инсульт	0,06	0,06	0	
	СС-осложнение	0,01	0,01	0	
	Всего лет жизни	5,22	4,63	0,59	
Повторный инсульт	Кумулятивный риск за 10 лет, %	42,7	43,7	-1,1	
СС-осложнение	Кумулятивный риск за 10 лет, %	4,9	5,0	-0,1	
Индекс QALY	Вмешательство	4,59	2,89	1,7	
	Повторный инсульт	0,05	0,03	0,01	
	СС-осложнение	0,01	0	0	
	Всего QALY	4,65	2,92	1,71	
Затраты (в фунтах стерлингов)	Приобретение АбоБТ-А	9520	—	—	
	Введение АбоБТА	743	—	—	
	Связанные с нежелательными явлениями	3	—	—	
	Реабилитация	39 498	7867	31 631	
	Повторный инсульт:	госпитализация	1202	1112	90
		реабилитация	377	78,54	298
	СС-осложнение:	госпитализация	66	61,28	5
		реабилитация	48	9,7	37
	Суммарные расходы	51 458	9129	42 328	

73% вероятность того, что комбинация реабилитации с инъекциями АбоБТА экономически более эффективна, чем без инъекций, при пороге показателя ICER в 30 тыс. фунтов стерлингов.

Второй анализ входных данных модели показал: вероятность того, что комбинация реабилитации с инъекциями АбоБТА будет экономически более эффективной, чем без них, при пороге показателя ICER в 30 тыс. фунтов стерлингов составила 68%.

Проведенное исследование показало, что применение инъекций АбоБТА совместно с реабилитацией может снизить риск смерти от всех причин на 8,8%. Впервые была проведена количественная оценка возможного увеличения выживаемости, связанного с улучшением функции конечностей и общей физической активностью, у лиц с постинсультной спастичностью [45] с ограничением подвижности, которая затрудняет выполнение физических упражнений и следование рекомендациям по преодолению гиподинамии [4, 13], а также повышает риск развития повторного инсульта [35, 36, 46] и серьезных неблагоприятных СС-осложнений.

В разработанной модели влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин впервые использованы функциональный исход или инвалидность в качестве связующей переменной. Учитывая отсутствие долгосрочных исследований применения инъекций АбоБТА при постинсультной спастичности, эффекты лечения были смоделированы на основе трех исследований: в одном оценивалось влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM у пациентов с постинсультной спастичностью, в двух других найдена статистически значимая связь между увеличением балла FIM вследствие реабилитации после инсульта и риска смерти от всех причин [28–30].

Поскольку работ, посвященных полезности затрат на лечение у выживших после инсульта со спастичностью, немного, анализ был выполнен с учетом данных Национальной службы здравоохранения Италии об использовании ресурсов здравоохранения у выживших после инсульта со спастичностью верхних или нижних конечностей [43]. Он показал, что сочетание реабилитации с инъекциями АбоБТА приводит к большему приросту показателя КЖ и увеличению показателя полезности затрат для итальянской системы здравоохранения и социальных перспектив соответственно. Сходные выводы получены и в данном исследовании: увеличение показателя QALY в 1,71 раза и показателя ICER в размере 24 602 фунтов стерлингов за единицу QALY (рис. 2). В некоторых фармакоэкономических

краткосрочных исследованиях, оценивающих пользу инъекций АбоБТА по сравнению с другими методами лечения спастичности верхних конечностей у взрослых после инсульта [43, 48–51], показана экономическая эффективность инъекций, однако в них не пытались количественно оценить влияние реабилитации на смертность или вторичные СС-осложнения [46, 48, 50].

Обширный анализ чувствительности показал, что инъекции АбоБТА являются экономически эффективными. В вероятностном анализе 73% симуляций показатель ICER был ниже 30 тыс. фунтов стерлингов. Сценарий, учитывающий альтернативные источники данных об использовании ресурсов [48, 49], выявил более низкое использование ресурсов дневных стационаров или специалистов физической реабилитации, поэтому применение инъекций АбоБТА сэкономило средства и было связано с отрицательным показателем ICER. Кроме того, в базовом сценарии предполагалось, что пациенты получали инъекции АбоБТА в течение 10 лет с интервалом между инъекциями 12 нед (согласно инструкции по применению

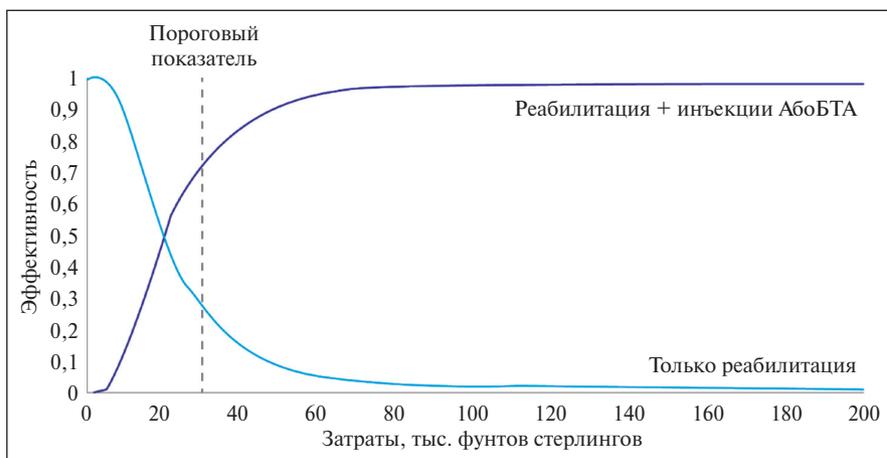


Рис. 1. Кривая приемлемости экономической эффективности для анализа базового сценария

Fig. 1. Cost-effectiveness acceptability curve for the base-case scenario analysis

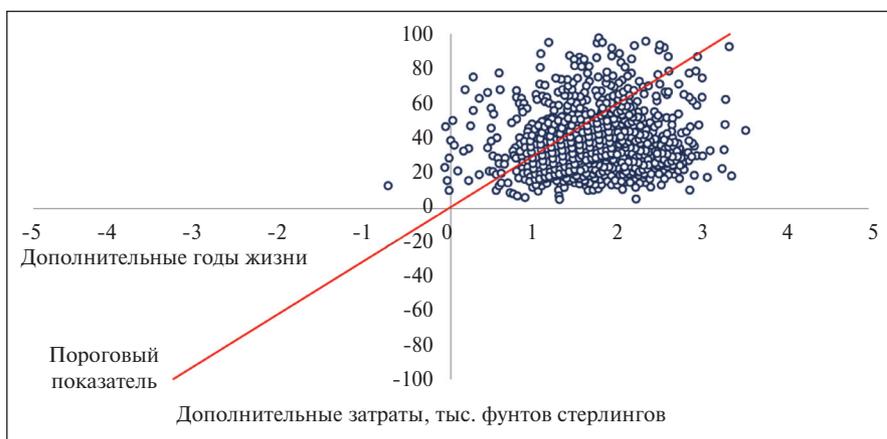


Рис. 2. Плоскость экономической эффективности: проведение реабилитации и инъекций АбоБТА в сравнении с реабилитацией без инъекций

Fig. 2. Cost-effectiveness level: rehabilitation and AboBTA injections compared to rehabilitation without injections

препарата Dysport®), в настоящей модели интервал между инъекциями был увеличен. В клинической практике Великобритании пациенты могут получать инъекции с более длительными интервалами между инъекциями и в течение более коротких временных периодов [12], что снижает дополнительные затраты в проведенном анализе. Результаты настоящего исследования показали, что ботулинотерапия не только экономически эффективна у пациентов со спастичностью [42, 44, 47], но и снижает показатель смертности от всех причин, оставаясь эффективной с точки зрения затрат.

Безусловно, исследование имеет ряд ограничений. Это и недостаток в литературе данных об использовании ресурсов здравоохранения и КЖ у пациентов с постинсультной спастичностью конечностей, характерных для клинической практики Великобритании (в настоящем исследовании опирались на данные клинической практики Италии [43]). Кроме того, в модели использовались результаты лишь одного рандомизированного исследования, оценивающего влияние инъекций АбоБТА на показатель FIM после реабилитации [25, 28]. Данные литературы не позволили авторам использовать различные исходы по шкале FIM в качестве связующих переменных для моделирования влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин или СС-осложнения. В настоящей модели показатель FIM использовался в качестве связующей переменной для оценки влияния инъекций АбоБТА на смертность от всех причин.

Заключение

Ботулинотерапия является эффективным методом коррекции спастичности в течение многих лет с наивысшим уровнем доказательности (IA): уменьшение спастичности, боли и нагрузки на лиц, осуществляющих уход, повышение функциональной независимости [12, 24–26, 28], подвижности, что важно для снижения риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и образования пролежней [49, 50]. Впервые предложена модель, предполагающая, что

включение в реабилитацию инъекций АбоБТА может иметь дополнительные долгосрочные преимущества, которые ранее не были изучены в работах, посвященных спастичности. Регулярность инъекций АбоБТА имеет большое значение, что подтверждается данными крупных международных исследований [51], показавших преимущества повторных введений АбоБТА в течение 2 лет, зафиксированных с помощью шкалы достижения поставленных целей (Goal Attainment Scaling, GAS) и подтвержденных стандартизированными измерениями [12]. В связи с этим очень важна государственная поддержка их финансирования. Поскольку показатели долгосрочной выживаемости пациентов со спастичностью после инсульта не фиксируются и не отражаются в литературе, предлагаемая модель построена на основе показателей выживаемости после инсульта с учетом того факта, что у значительной части пациентов спастичность имеется. Предполагалось, что эти показатели будут сопоставимы с таковыми у пациентов со спастичностью, но ожидаемая продолжительность жизни пациентов со спастичностью и нарушениями подвижности оказалась более низкой. Разработанная модель хотя и позволила сравнить две схемы лечения в одной и той же популяции пациентов, но, вероятно, все же недооценивает предполагаемые преимущества АбоБТА в отношении выживаемости пациентов со спастичностью после инсульта и, возможно, в будущем изменит выводы при ее использовании. Полученные результаты имеют большое значение для оптимизации реабилитационного процесса на территории Российской Федерации. В течение многих лет проводится большая работа по обучению специалистов технологии введения ботулотоксина; инъекции АбоБТА включены в клинические рекомендации по ишемическому инсульту и ТИА; созданы и активно используются государственные программы, позволяющие использовать ботулинотерапию на всех этапах реабилитации. Все это позволяет надеяться на то, что в ближайшей перспективе повысится продолжительность жизни, а уровень инвалидизации и летальности сможет снизиться и в российской популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open*. 2016 Jan 20;6(1):e009535. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009535
2. Shima S, Shinoda M, Takahashi O, et al. Risk Factors for Acute Heart Failure and Impact on In-Hospital Mortality after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jun;28(6):1629-35. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.030. Epub 2019 Mar 28.
3. Sposato LA, Lam M, Allen B, et al; PARADISE Study Group. First-Ever Ischemic Stroke and Incident Major Adverse Cardiovascular Events in 93 627 Older Women and Men. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):387-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028066. Epub 2020 Jan 9.
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1. Erratum in: *Stroke*. 2015 Feb;46(2):e54.
5. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec;3(4):309-36. doi: 10.1177/2396987318808719. Epub 2018 Oct 29.
6. NICE Guidance CG162 2013. Guide to the Methods of Technology Appraisal. Available at: <https://www.nice.org.uk> (accessed 11.03.2021).
7. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):856-62. doi: 10.1007/s00415-018-8759-1. Epub 2018 Feb 8.
8. Zeng H, Chen J, Guo Y, Tan S. Prevalence and Risk Factors for Spasticity After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021 Jan 20;11:616097. doi: 10.3389/fneur.2020.616097
9. Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.

10. Demetrios M, Gorelik A, Louie J, et al. Outcomes of ambulatory rehabilitation programmes following botulinum toxin for spasticity in adults with stroke. *J Rehabil Med*. 2014 Sep;46(8):730-7. doi: 10.2340/16501977-1842
11. Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):245-54. doi: 10.1002/mus.25721. Epub 2017 Aug 13.
12. Turner-Stokes L, Fheodoroff K, Jacinto J, Maisonobe P. Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULISII): a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6):e002771. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002771
13. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617-23. doi: 10.1007/s00702-007-0869-3. Epub 2008 Mar 6.
14. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):224-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7
15. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):348-60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6. Epub 2020 Jan 28.
16. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Международная классификация функциональной инвалидности и здоровья (ICF). Женева: ВОЗ; 2001. [World Health Organization (WHO). International Classification of Functional Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; 2001].
17. Buscemi V, Boaz A, Dawes H, et al. Exploring the issues that influence how people with rare neurological conditions engage in physical activity. *Disabil Rehabil*. 2023 Jul 4;1-10. doi: 10.1080/09638288.2023.2230128. Epub ahead of print.
18. Borges LR, Fernandes AB, Melo LP, et al. Action observation for upper limb rehabilitation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 31;10(10):CD011887. doi: 10.1002/14651858.CD011887.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 5;8:CD011887.
19. Rakers F, Weise D, Hamzei F, et al. The Incidence and Outpatient Medical Care of Patients with Post-Stroke Spasticity. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Apr 21;120(16):284-5. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0004
20. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005 Jan 7-21;27(1-2):2-6. doi: 10.1080/09638280400014576
21. Patel PH, Wilkinson EC, Starke EL, et al. Vps54 regulates Drosophila neuromuscular junction development and interacts genetically with Rab7 to control composition of the postsynaptic density. *Biol Open*. 2020 Aug 25;9(8):bio053421. doi: 10.1242/bio.053421
22. Brady MC, Ali M, VandenBerg K, et al. Complex speech-language therapy interventions for stroke-related aphasia: the RELEASE study incorporating a systematic review and individual participant data network meta-analysis. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Sep.
23. Le Danseur M. Stroke Rehabilitation. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2020 Mar;32(1):97-108. doi: 10.1016/j.cnc.2019.11.004. Epub 2019 Dec 24.
24. Lam K, Lau KK, So KK, et al. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jun;13(5):477-84. doi: 10.1016/j.jamda.2012.03.005. Epub 2012 Apr 20.
25. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, et al. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity. *PM R*. 2012 Jan;4(1):4-10. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.10.001. Epub 2011 Dec 24.
26. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol*. 1990 Oct;28(4):512-5. doi: 10.1002/ana.410280407
27. Timmermans E, Hermans A-M, Oprea S. Gone with the wind: Exploring mobile daters' ghosting experiences. *J Soc Personal Relat*. 2020;38(2): 783-801. doi: 10.1177/0265407520970287
28. Pennati GV, Da Re C, Messineo I, Bonaiuti D. How could robotic training and botulinum toxin be combined in chronic post stroke upper limb spasticity? A pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015 Aug;51(4):381-7. Epub 2014 Oct 31.
29. Maruyama K, Nakagawa N, Koyama S, et al. Malnutrition Increases the Incidence of Death, Cardiovascular Events, and Infections in Patients with Stroke after Rehabilitation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar;27(3):716-23. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.002. Epub 2017 Nov 7.
30. Scrutinio D, Monitillo V, Guida P, et al. Functional Gain After Inpatient Stroke Rehabilitation: Correlates and Impact on Long-Term Survival. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2976-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010440. Epub 2015 Sep 3.
31. Wolfe CD, Crichton SL, Heuschmann PU, et al. Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South London Stroke Register. *PLoS Med*. 2011 May;8(5):e1001033. doi: 10.1371/journal.pmed.1001033. Epub 2011 May 17.
32. Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018 Oct;13(7):725-33. doi: 10.1177/1747493018763906. Epub 2018 Mar 7.
33. Caro JJ, Ishak KJ, Migliaccio-Walle K. Estimating survival for cost-effectiveness analyses: a case study in atherothrombosis. *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7(5):627-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.75013.x
34. Wang Y, Rudd AG, Wolfe CD. Trends and survival between ethnic groups after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):380-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.680843. Epub 2013 Jan 15.
35. Lin B, Zhang Z, Mei Y, et al. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021 Jan;42(1):61-71. doi: 10.1007/s10072-020-04797-5. Epub 2020 Oct 10.
36. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):641-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000201253.93811.f6
37. Fheodoroff K, Danchenko N, Whalen J, et al. Modelling Long-Term Outcomes and Risk of Death for Patients with Post-Stroke Spasticity Receiving AbobotulinumtoxinA Treatment and Rehabilitation Therapy. *J Rehabil Med*. 2022 Aug 24;54:jrm00303. doi: 10.2340/jrm.v54.2422
38. Curtis L. Unit Costs of Health and Social Care 2014. University of Kent, editor. PSSRU: Personal Social Services Research Unit. University of Kent; 2014. 292 p. Available at: <http://www.pssru.ac.uk/project-pages/unit-costs/2014/index.php>
39. 2018/19 National Cost Collection Data Publication. Available at: <https://www.england.nhs.uk/publication/2018-19-national-cost-collection-data-publication/>
40. Dysport 500 units Powder for solution for injection – Summary of product characteristics (SmPC). Available at: www.medicines.org.uk/emc/product/7261/smpc#about-medicine
41. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press Inc.; 2006.
42. Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med*. 2005 Jul;37(4):252-7. doi: 10.1080/16501970510027312
43. Lazzaro C, Baricich A, Picelli A, et al. AbobotulinumtoxinA and rehabilitation vs rehabilitation alone in post-stroke spasticity: A cost-utility analysis. *J Rehabil Med*. 2020 Feb 7;52(2):jrm00016. doi: 10.2340/16501977-2636
44. The Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines 2018. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>

45. Saunders DH, Greig CA, Mead GE. Physical activity and exercise after stroke: review of multiple meaningful benefits. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3742-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004311. Epub 2014 Nov 4.
46. Elnady HM, Mohammed GF, Elhewag HK, et al. Risk factors for early and late recurrent ischemic strokes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2020;56(1):0-6.
47. Makino K, Tilden D, Guarnieri C, et al. Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective. *Pharmacoecon Open*. 2019 Mar;3(1):93-102. doi: 10.1007/s41669-018-0086-z
48. Neusser S, Kreuzenbeck C, Pahmeier K, et al. Budget impact of botulinum toxin treatment for spasticity after stroke – a German perspective. *J Pub Health*. 2019;29:735-41.
49. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):262-7. doi: 10.1161/01.str.32.1.262
50. Gupta AD, Addison S. Healing hand ulcers caused by focal spasticity. *Int Wound J*. 2020 Jun;17(3):774-80. doi: 10.1111/iwj.13335. Epub 2020 Mar 5.
51. Study to Evaluate Effects of DYSPORT® Injected in Lower and Upper Limb Combined With Guided Self-Rehabilitation Contract (GSC) (ENGAGE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02969356?term=guided+selfrehabilitation+contract&rank=2> (accessed 04.01.2019).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.12.2023/21.02.2024/22.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Ипсен». 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 Ipsen. 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.

Хатькова С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Гильвег А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5872-7729>

Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований



Николенко В.Н.¹, Осадчий А.С.¹, Лобанова А.К.¹, Исакова Т.А.¹, Жаров Н.А.², Жарова Н.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Представлен анализ анатомо-клинических исследований, в которых изучались морфофункциональные особенности различных структур лимбической системы, участвующих в развитии посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Понимание структурной организации и функциональных взаимодействий этой системы позволит по-новому взглянуть на лежащие в основе ПТСР механизмы. Рассмотрены результаты различных морфологических и клинических исследований, включая информацию об архитектуре и взаимосвязях структур лимбической системы, а также их изменениях, вызванных травмирующими событиями. Обобщенные результаты дают новые данные о роли отдельных структур лимбической системы в развитии ПТСР, которые позволят более точно прогнозировать развитие ПТСР и своевременно принимать соответствующие меры для облегчения течения этого расстройства.

Ключевые слова: морфология; лимбическая система; миндалевидное тело; гиппокамп; посттравматическое стрессовое расстройство.

Контакты: Владимир Николаевич Николенко; vn.nikolenko@yandex.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Осадчий АС, Лобанова АК, Исакова ТА, Жаров НА, Жарова НВ. Функциональная анатомия структур лимбической системы, вовлеченных в развитие посттравматического стрессового расстройства: анализ анатомо-клинических исследований. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-69-75

Functional anatomy of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies.

Nikolenko V.N.¹, Osadchiy A.S.¹, Lobanova A.K.¹, Isakova T.A.¹, Zharov N.A.², Zharova N.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University),

Moscow; ²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

We present an analysis of anatomical and clinical studies investigating the morphological and functional characteristics of various structures of the limbic system involved in the development of post-traumatic stress disorder (PTSD). Understanding the structural organization and functional interactions of this system will provide new insights into the mechanisms underlying PTSD. The results of various morphological and clinical studies are considered, including information on the architecture and interconnections of the structures of the limbic system and their alteration by traumatic events. The generalized results provide new data on the role of the individual structures of the limbic system in the development of PTSD, enabling more accurate prediction of the development of PTSD and prompt appropriate measures to alleviate the course of this disorder.

Keywords: morphology; limbic system; amygdala; hippocampus; post-traumatic stress disorder.

Contact: Vladimir Nikolaevich Nikolenko; vn.nikolenko@yandex.ru

For reference: Nikolenko VN, Osadchiy AS, Lobanova AK, Isakova TA, Zharov NA, Zharova NV. Functional anatomy of the structures of the limbic system structures involved in the development of post-traumatic stress disorder: analysis of anatomical and clinical studies. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):69–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-69-75

Современная жизнь сложна и непредсказуема, она пестрит негативными, а порой трагическими событиями, которые оставляют за собой тяжелый шлейф воспоминаний. По данным опроса, проведенного Всемирной орга-

низацией здравоохранения в 2019 г., в который были включены жители 21 страны, свыше 10% людей или являются свидетелями насилия (21,8% от этого числа), или же испытали на себе межличностное насилие (18,8%), несча-

стные случаи (17,7%), последствия войны (16,2%) или травматизм у близких (12,5%). В общей сложности 3,6% населения Земли страдали или страдают психическими расстройствами [1].

Наиболее распространенной патологией являются тревожные и депрессивные расстройства. По наблюдениям Национального центра посттравматических стрессовых расстройств, около 6% американцев в какой-то момент своей жизни прошли через посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [2].

На данный момент в России эта тема особенно актуальна в связи с прошедшими военными действиями в Сирии и проведением СВО на Украине. По данным НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, среди военнослужащих, принимавших участие в боевых действиях, распространенность ПТСР составляет от 3 до 11%. При этом у раненых психические расстройства пограничного уровня развиваются как минимум в 30% случаев, а удельный вес ПТСР составляет от 14 до 17%. Эпидемиологические данные о заболеваемости ПТСР заметно варьируют в зависимости от различных факторов: характера психотравмы, пола, возраста обследуемых групп, социально-культурных особенностей – и составляют от 2,6% от общего числа обследуемого населения до 73–92% в группах риска (жители областей, пострадавших от стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов). Психическая травма приводит к развитию ПТСР примерно в 25–35% случаев. До 60% людей, переживших травматические ситуации, продолжают страдать от значительных симптомов ПТСР через год после травмы. Предполагается, что в целом в популяции приблизительно 7–10% лиц имеют симптомы ПТСР [3].

Лимбическая система играет ключевую роль в развитии эмоциональной и ориентировочно-исследовательской деятельности организма, а также в организации простейшей мотивационно-информационной коммуникации (речи) и в управлении механизмами сна. Она участвует в организации эмоциональной сферы и поведенческих реакций организма человека, в формировании кратковременной и долговременной, в том числе пространственной, памяти, а также в процессе обучения, в регуляции функций внутренних органов, в формировании обонятельного мозга. С нарушениями структур лимбической системы связано большое количество психоневрологических расстройств, одним из которых является ПТСР, развивающееся у людей, переживших какие-либо травмирующие события (боевые действия, стихийные бедствия, сексуальное насилие, серьезные несчастные случаи) или ставших их свидетелями. Это состояние нарушения психического здоровья характеризуется целым рядом психоневрологических симптомов, включая навязчивые мысли или воспоминания, избегание триггеров, связанных с травмой, негативные изменения в настроении и когнитивных способностях, а также повышенное возбуждение и реактивность [4].

На развитие ПТСР у отдельного человека влияют определенные факторы риска, поскольку не у всех людей после перенесенной травмы возникает ПТСР. Факторы риска принято классифицировать на предтравматические, перитравматические и посттравматические. Факторы, предшествующие травме, включают семейный анамнез, нейробиологические факторы. К перитравматическим факторам от-

носят тяжесть, тип и продолжительность воздействия травмы. Наконец, посттравматические факторы включают социальную поддержку, навыки совладания, когнитивную гибкость [5].

Цель исследования – дать всесторонний обзор анатомо-клинических исследований отдельных структур лимбической системы в контексте ПТСР, оценить их роль в появлении психоневрологических симптомов. В статье также рассмотрены современные диагностические методы оценки нейронатомологических изменений структур лимбической системы.

Нейроанатомия ПТСР

Развитие симптомов ПТСР непосредственно связано со структурными, метаболическими и молекулярными изменениями в таких отделах головного мозга, как гиппокамп, миндалевидное тело, префронтальная кора, островковая кора и кора передней поясной и парагиппокампальной извилин. Ученые также не исключают возможности участия полосатого тела, таламуса и сенсорных областей коры в развитии ПТСР [6].

Гиппокамп. Гиппокамп является одной из наиболее исследованных структур, предположительно участвующих в формировании ПТСР. Структура гиппокампа играет ключевую роль в контроле реакции на стресс, формировании эпизодических воспоминаний и декларативной памяти. В ходе анализа индивидуальных особенностей памяти 26 женщин были сделаны заключения о функциональной роли различных частей гиппокампа. По данным тестов, у правшей левый гиппокамп более развит, чем правый, передняя часть левого гиппокампа преимущественно связана с организацией событий во времени, а задняя – оперирует отношениями в пространстве [7]. У пациентов с повреждениями данной структуры чаще всего происходят нарушения в формировании памяти – утрачивается способность создавать новые, декларативные воспоминания [8]. Декларативный вид памяти разделяют на эпизодическую (память о конкретном событии в конкретном месте в конкретное время) и семантическую (общие знания о мире).

Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что гиппокамп отвечает за ингибирование и подавление воспоминаний, вызванных страхом [9]. Ингибирующими клетками являются тормозящие интернейроны, составляющие от 10 до 20% от общей популяции нейронов гиппокампа. Синаптическая пластичность тормозных нейронов обеспечивает длительные изменения в сети гиппокампа и является ключевым компонентом формирования памяти [10].

Интернейроны активируются во время стрессового события и обеспечивают временное торможение основных клеток гиппокампа, тем самым блокируя формирование воспоминаний во время травмирующего события [11].

Исследователи предполагают, что травма и стресс вызывают синаптическую дегенерацию и атрофию нейронов в гиппокампе: длительное воздействие стрессовых условий, повышенный уровень глюкокортикоидов приводят к уменьшению количества дендритов и повреждениям в нейрогенезе. У пациентов с ПТСР наблюдается снижение объема гиппокампа, однако нельзя с точностью утверждать, является ли уменьшение объема гиппокампа фактором риска развития ПТСР или его следствием [12].

Префронтальная кора. Префронтальная кора, особенно ее вентромедиальная часть, играет решающую роль в регуляции эмоциональных реакций. По данным исследований, медиальная префронтальная кора у людей относительно гомологична инфраламбической области головного мозга грызунов и все чаще участвует в нейробиологии ПТСР [13]. У пациентов с диссоциативным ПТСР наблюдается паттерн «эмоциональной сверхмодуляции» с повышенной активностью в ростральной передней поясной извилине и медиальной префронтальной коре [14]. Исследования подавления страха, выполненные на грызунах, показали, что эта область мозга совместно с гиппокампом играет важную роль в обеспечении ингибирующего контроля над воспоминаниями и поведением, связанными с угрозой.

Проведенные исследования показали, что у лиц с ПТСР, в отличие от здоровых участников из группы контроля, наблюдалась сниженная активация субгенуальной префронтальной коры и сниженная целостность белого вещества беззубчатого пучка, который соединяет медиальные области префронтальной коры с миндалевидным телом и другими передними подкорковыми структурами [15]. Помимо этого, у пациентов с посттравматическим расстройством обнаруживалось уменьшение объема ростральной вентромедиальной префронтальной области коры головного мозга и редуцирование серого вещества в медиальной лобной коре, средней и верхней лобной извилинах, передней поясной и парацингулярной извилинах, предклинье коры [16, 17].

Миндалевидное тело. Следующая составляющая лимбической системы, играющая важную роль в проявлении ПТСР, — миндалевидное тело. Активация миндалевидного тела в ответ на стресс может привести к длительным функциональным изменениям и развитию тревожных расстройств. Гиперактивность миндалевидного тела при ПТСР отражает преувеличенную реакцию системы страха и объясняет такие симптомы ПТСР, как повышенная бдительность и повышенное возбуждение. У пациентов с ПТСР было обнаружено уменьшение объема миндалевидного тела. Однако до конца не ясно, является ли полученная травма причиной уменьшения объема структуры или уже существующее снижение объема увеличивает вероятность развития ПТСР [18].

Активация миндалин приводит к изменению активности гиппокампа и вызывает возбуждение дофаминовых нейронов в черной субстанции, что свидетельствует об их участии в регуляции мотивации и вознаграждения [19, 20]. Современные исследования миндалевидного тела показывают, что активация данной структуры отмечается не во всех случаях ПТСР [12].

Гормональные изменения у пациентов с ПТСР

Клинические исследования выявили гормональные изменения у пациентов с ПТСР. Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к нарушению регуляции гормонов стресса, таких как кортизол. Чрезмерный уровень кортизола ухудшает восстановление памяти, в то время как его недостаточный уровень снижает консолидацию следа памяти. Отмечено, что стрессовая ситуация или психологическая травма стимулирует высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона

(КРГ) из гипоталамуса, который, в свою очередь, стимулирует гипофиз секретировать адренокортикотропный гормон (АКТГ). Из-за повышенного уровня КРГ и АКТГ надпочечники секретировывают кортизол, который отрицательно влияет на гипоталамус, подавляя дальнейшее высвобождение АКТГ и КРГ и инициирование реакции «бей и беги». Однако в случае ПТСР наблюдается притупление ответов АКТГ, что приводит к снижению секреции кортизола и нарушению обратной связи с гипоталамусом [21].

Генетические изменения при ПТСР

В ходе исследований не раз отмечено, что на развитие симптомов ПТСР влияют генетические факторы. Вариации генов, определяющих строение и активность оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отвечают за индивидуальную устойчивость и восприимчивость к стрессу [22]. У пациентов с ПТСР выявлены изменения в генах *FKBP5*, *ADCY1R1*, отвечающих за строение и активность гиппокампа, в генах *SKA2*, *BDNF*, *COBL*, *N3C1*, отвечающих за строение и активность префронтальной коры. Гены *COBL*, *SLC6A4*, *ADCY1R1*, *OPRL1* также связаны с изменениями в миндалевидном теле [18].

Нейрохимические изменения при ПТСР

Нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин, а также пептиды и аминокислоты играют важную роль в регуляции реакций организма на страх и стресс. При ПТСР наблюдается высокий уровень катехоламинов (дофамина, норадреналина), что вызывает повышение кровяного давления, возбуждение, реакцию на испуг. Пониженное содержание серотонина при ПТСР усиливает анксиолитические эффекты, повышает бдительность и импульсивность. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важным ингибирующим нейромедиатором; при ПТСР концентрация ГАМК снижается, что приводит к изменению системы рецепторов ГАМК. Повышенная концентрация глутамата ведет к усилению эксайтотоксического эффекта. Нейропептид NPY играет непосредственную роль в уменьшении страха. У пациентов с ПТСР обнаруживается сниженная концентрация данного пептида в ликворе, что обуславливает норадренергическую гиперактивность [23].

Изменения при ПТСР по данным нейровизуализации

Функциональные методы нейровизуализации, такие как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволяют наблюдать, как лимбическая система реагирует на различные виды стимулов. Результаты одного из самых крупных исследований с участием 1868 испытуемых, 794 из которых имели ПТСР, показали связь между ПТСР и изменением объема гиппокампа и миндалевидного тела [24]. В ходе исследования изучалось влияние ПТСР, вызванного употреблением алкоголя и полученной детской травмой, на изменение объема гиппокампа и миндалевидного тела. Анализ выявил, что расстройство, связанное с употреблением алкоголя, и детская травма в большей степени определяют уменьшение объема миндалевидного тела и не оказывают воздействия на гиппокамп. Дополни-

ным результатом исследования стало установление влияния степени тяжести ПТСР на изменение объема гиппокампа: чем больше проявлялись симптомы посттравматического расстройства, тем более выраженным было уменьшение объема структур лимбической системы [24].

Результаты фМРТ на выборке из 44 человек, переживших дорожно-транспортное происшествие, показали корреляцию между изменениями объема гиппокампа и риском развития ПТСР [25]. фМРТ была проведена через 2 нед и повторно через 3 мес после столкновения с автомобилем. Объемы ни левого, ни правого гиппокампа существенно не изменились между 2 нед и 3 мес после травмы. Помимо этого, для оценивания симптомов ПТСР испытуемые заполняли контрольный список самоотчета о ПТСР через 2 нед и через 3 мес после ДТП. Также были выделены отдельные группы симптомов повторного переживания, избегания и гипервозбуждения. Через 3 мес участники исследования были опрошены специалистом в области клинической психологии с использованием шкалы ПТСР. В ходе трехмесячного наблюдения 11 из 44 испытуемых был поставлен диагноз полного или частичного ПТСР. Исследователи обнаружили, что объем левого гиппокампа через 2 нед и через 3 мес после перенесенной травмы обратно пропорционален тяжести ПТСР. Данные свидетельствуют о том, что у испытуемых с меньшим объемом левого гиппокампа в первые недели после травмы проявляются более серьезные симптомы ПТСР. Полученные результаты указывают на то, что небольшой объем гиппокампа в первые недели после травмы связан с повышенным риском развития ПТСР [25].

При помощи фМРТ с использованием слухового задания были выявлены различия в строении лимбической системы. В ходе анализа наблюдалась большая активация в дорсальной передней поясной коре, левом миндалевидном теле и теменных соматосенсорных областях у пациентов с ПТСР в сравнении с контрольной группой, состоящей из здоровых испытуемых [26].

ПЭТ-анализ был применен во время проведения сеансов психотерапии, включающих нейтральные и травматические сценарии в исследовании женщин, которые подверглись сексуальному насилию в детстве [27]. Воспоминания о сексуальном насилии были связаны с большим усилением кровотока в участках передней префронтальной области коры головного мозга у женщин, подвергшихся сексуальному насилию, с ПТСР, чем у женщин, подвергшихся сексуальному насилию, без ПТСР. Полученные результаты указывают на дисфункцию медиальной префронтальной коры при патологических воспоминаниях о жестоком обращении в детстве у женщин с ПТСР. Дисфункция в этих областях мозга может лежать в основе симптомов ПТСР, спровоцированных травматическими напоминаниями [27].

В недавних исследованиях была отмечена повышенная активация миндалевидного тела у людей с ПТСР после воздействия травмирующих воспоминаний [28, 29]. Тем не менее современные работы указывают и на то, что активация миндалевидного тела присутствует не у всех пациентов с ПТСР в равной степени. Так, в ходе проводившегося исследования были задействованы 16 ветеранов Вьетнама с ПТСР, 15 ветеранов Вьетнама без ПТСР и 14 здоровых испытуемых мужчин, на которых воздействовали эмоциональными раздражителями. При помощи ПЭТ-анализа бы-

ло обнаружено отсутствие повышенной активации миндалевидного тела у пациентов с ПТСР. Примечательно, что контрольная группа, состоящая из ветеранов без ПТСР, продемонстрировала повышенную активацию левой миндалины в ответ на раздражающие стимулы [28, 29].

Моделирование ПТСР на лабораторных животных

Нейронные схемы, лежащие в основе связанных со страхом и угрозами поведения и обучения млекопитающих, включая цепь «миндалевидное тело — гиппокамп — медиальная префронтальная кора», являются одними из наиболее хорошо изученных в поведенческой нейробиологии. Исследование ПТСР с использованием животных моделей внесло значительный вклад в изучение этого заболевания. Модели ПТСР основаны на воспроизведении длительных последствий травмирующих ситуаций. Поскольку ПТСР провоцируется конкретным травматическим опытом, модели на животных могут имитировать индукцию ПТСР и позволяют изучать факторы его развития, проводя параллели с человеком. Сенсорная информация, формирующая репрезентацию условного раздражителя, поступает в латеральные и базолатеральные ядра миндалевидного тела и интегрируется с аверсивной и болевой информацией (безусловный раздражитель), что приводит к консолидации памяти об угрозах посредством долгосрочного усиления синаптической эффективности, подобного потенцированию [14].

Изначально возникал вопрос о правомерности использования данного подхода: возможно ли смоделировать ПТСР у лабораторных животных? Оказалось, что это осуществимо, поскольку компоненты лимбической системы, играющие важную роль в формировании страха и тревоги у человека, в определенной степени сохранены в процессе эволюции у крыс, пригодных для лабораторных исследований. Было предложено более десяти различных моделей, которые с разной степенью достоверности воспроизводят спектр симптомов ПТСР у лабораторных крыс и мышей [30–32].

Зубчатая извилина гиппокампа, помимо участия в процессах обучения и памяти, довольно часто вовлекается в формирование тревожных расстройств. Изучение поражений гиппокампа как у животных, так и у людей продемонстрировало существенную роль гиппокампа в формировании эпизодической памяти [33]. Более того, недавние исследования показали, что гиппокамп также может участвовать в развитии эмоционального поведения: согласно результатам нейровизуализации, дисфункция гиппокампа вызывает расстройства настроения и тревоги [34, 35].

Для проверки гипотезы о том, участвует ли дорсальный отдел зубчатой извилины гиппокампа в восстановлении контекстуальной памяти, был проведен следующий эксперимент [36]. Мышей обучали реакции страха на отсутствие желтого света, после чего тестировали через сутки в условиях оптической ингибиции нейронов дорсального отдела гиппокампа. Интересно, что уровень реакции страха у подопытных мышей оставался таким же, как и у контрольной группы трансгенных мышей. Это указывает на то, что ингибирование дорсального отдела зубчатой извилины гиппокампа не оказывает влияния на восстановление ранее приобретенных контекстуальных воспоминаний, связан-

ных с реакцией страха. Вместе эти данные подтверждают специфическую роль дорсального гиппокампа в быстром кодировании, но не в извлечении контекстуальных воспоминаний о страхе [36].

Более подробное изучение структур лимбической системы показало, что при развитии стресс-реакции изменяется уровень экспрессии генов в нейронах лобной коры и гиппокампа мозга мышей. В условиях ПТСР в клетках миндалевидного тела при стрессе индуцируются процессы нейропластичности, увеличивается подвижность генома, модулируются пресинаптические механизмы глутаматергической нейротрансмиссии в нейронах миндалевидного тела, тем самым регулируя тревожность стрессированных животных [37]. В ходе экспериментов на лабораторных мышах было обнаружено, что при ПТСР происходят структурные и функциональные изменения в нейронных связях между гиппокампом и префронтальной корой головного мозга. В дальнейшем учеными было выявлено, что в генерации и поддержании патологической тревоги большую роль играют миндалина, гиппокамп, голубое пятно, префронтальная кора и некоторые другие структуры лимбической системы [38].

При сопоставлении результатов исследований на животных с изучением патологического влияния ПТСР на организм человека было выявлено большое количество точек соприкосновения. Были сформулированы и доказаны предположения о том, что длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие вызывает десинхронизацию эпигенетических процессов в различных структурах мозга, префронтальной коре, гиппокампе и миндалевидном теле у животных обеих линий, что может лежать в основе постстрессорного синдрома дезинтеграции. При этом генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы определяет специфику aberrantных эпигенетических изменений, имеющих разную направленность и динамику в исследуемых структурах мозга, что позволяет рассматривать низкий и высокий уровни возбудимости нерв-

ной системы как факторы риска развития постстрессорных патологических состояний, таких как ПТСР и компульсивное расстройство [39].

Таким образом, модуляция экспрессии регуляторных клеток гипоталамуса может быть связана с развитием ПТСР у человека. Подтверждение найдено в результате анализа клеточных модификаций лимбической системы пациентов, которые в детстве воспитывались в стрессовых условиях.

В настоящее время существует ряд пробелов в имеющихся знаниях о морфофункциональных изменениях отдельных структур лимбической системы, вовлеченных в развитие определенных психоневрологических расстройств. Необходимы дальнейшие анатомо-клинические исследования, которые помогут разобраться в механизмах, с помощью которых эти структуры влияют на возникновение неврологических симптомов. Кроме того, имеется необходимость в определении биомаркеров, которые могли бы послужить индикаторами структурных изменений лимбической системы, что дало бы дальнейшее представление о роли этих структур в формировании ПТСР. Также можно установить взаимосвязь между компонентами лимбической системы и развитием психоневрологических расстройств в зависимости от соматотипа человека [40]. Помимо этого, для полного понимания глубинных причин ПТСР и разработки эффективных методов его лечения и профилактики необходимы дополнительные исследования влияния факторов окружающей среды, образа жизни, а также генетической предрасположенности к развитию ПТСР. Не в полной мере раскрыт вопрос, в какой степени нейроанатомические изменения структур лимбической системы могут быть использованы в качестве прогностических маркеров риска развития психических расстройств.

Дальнейшее изучение морфофункциональных особенностей структур лимбической системы может способствовать появлению новых, более информативных методов диагностики, лечения и профилактики психоневрологических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Center for PTSD. How Common Is PTSD in Adults? Available at: https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common_adults.asp
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Семенова НВ, Гончаренко АЮ, Ляшкова СВ и др. Организация оказания медицинской помощи лицам с посттравматическим стрессовым расстройством: методические рекомендации. Санкт-Петербург: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; 2022. 36 с. [Semenova NV, Goncharenko AYU, Lyashkovskaya SV, et al. *Organizatsiya okazaniya meditsinskoj pomoshchi litsam s posttravmaticheskim stressovym rasstroystvom: metodicheskiye rekomendatsii* [Organization of medical care for persons with post-traumatic stress disorder: methodological recommendations]. St. Petersburg: National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev; 2022. 36 p. (In Russ.)].
4. Sitoh YY, Tien RD. The limbic system. An overview of the anatomy and its development. *Neuroimaging Clin N Am*. 1997 Feb;7(1):1-10.
5. Sayed S, Iacoviello BM, Charney DS. Risk factors for the development of psychopathology following trauma. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Aug;17(8):612. doi: 10.1007/s11920-015-0612-y. Erratum in: *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Oct;17(10):80.
6. Ressler KJ. Translating Across Circuits and Genetics Toward Progress in Fear- and Anxiety-Related Disorders. *Am J Psychiatry*. 2020 Mar 1;177(3):214-22. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010055
7. Вартанов АВ, Козловский СА, Скворцова ВБ и др. Память человека и анатомические особенности гиппокампа. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2009;(4):3-16. [Vartanov AV, Kozlovsky SA, Skvortsova VB, et al. Human memory and anatomical features of the hippocampus. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Lomonosov Psychology Journal. Series 14. Psychology*. 2009;(4):3-16 (In Russ.)].
8. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015 Dec 7;25(23):R1116-21. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.049
9. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*. 2007 Jul;12(7):656-70. doi: 10.1038/sj.mp.4001957. Epub 2007 Jan 30.
10. Honore E, Khlaifia A, Bosson A, Lacaille JC. Hippocampal Somatostatin Interneurons, Long-Term Synaptic Plasticity and Memory. *Front Neural Circuits*. 2021 Jun 2;15:687558. doi: 10.3389/fncir.2021.687558

11. Lovett-Barron M, Kaifosh P, Kheirbek MA, et al. Dendritic inhibition in the hippocampus supports fear learning. *Science*. 2014 Feb 21;343(6173):857-63. doi: 10.1126/science.1247485
12. Henigsberg N, Kalember P, Petrovic ZK, Secic A. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 2;90:37-42. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.003. Epub 2018 Nov 9.
13. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*. 2002 Nov 7;420(6911):70-4. doi: 10.1038/nature01138
14. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*. 2022 May;18(5):273-88. doi: 10.1038/s41582-022-00635-8. Epub 2022 Mar 29.
15. Santhanam P, Teslovich T, Wilson SH, et al. Decreases in White Matter Integrity of Ventro-Limbic Pathway Linked to Post-Traumatic Stress Disorder in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2019 Apr 1;36(7):1093-8. doi: 10.1089/neu.2017.5541. Epub 2018 Nov 16.
16. Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res*. 2008;167:151-69. doi: 10.1016/S0079-6123(07)67011-3
17. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011 Feb;11(2):275-85. doi: 10.1586/ern.10.198
18. Nisar S, Bhat AA, Hashem S, et al. Genetic and Neuroimaging Approaches to Understanding Post-Traumatic Stress Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 24;21(12):4503. doi: 10.3390/ijms21124503
19. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, et al; Mid-Atlantic MIRECC Workgroup. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Nov;69(11):1169-78. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.50
20. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 2003 Jul;83(3):803-34. doi: 10.1152/physrev.00002.2003
21. Schumacher S, Niemeyer H, Engel S, et al. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 May;100:35-57. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.005. Epub 2019 Feb 19.
22. Chistiakova NV, Savost'ianov KV. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and genetic variants affecting its reactivity. *Russian Journal of Genetics*. 2011 Aug;47(8):895-906.
23. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):263-78. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin
24. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL, et al. Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):244-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.006. Epub 2017 Sep 20.
25. Xie H, Claycomb Erwin M, Elhai JD, et al. Relationship of Hippocampal Volumes and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Over Early Posttrauma Periods. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Nov;3(11):968-75. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.11.010. Epub 2017 Dec 8.
26. Bryant RA, Felmingham KL, Kemp AH, et al. Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 15;58(2):111-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.021
27. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, et al. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1787-95. doi: 10.1176/ajp.156.11.1787
28. Britton JC, Phan KL, Taylor SF, et al. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):832-40. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.025
29. Van Rooij SJ, Rademaker AR, Kennis M, et al. Neural correlates of trauma-unrelated emotional processing in war veterans with PTSD. *Psychol Med*. 2015 Feb;45(3):575-87. doi: 10.1017/S0033291714001706. Epub 2014 Jul 18.
30. Cohen H, Matar MA, Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr Protoc Neurosci*. 2013 Jul;Chapter 9:Unit 9.45. doi: 10.1002/0471142301.ns0945s64
31. Gass P, Reichardt HM, Strelakova T, et al. Mice with targeted mutations of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: models for depression and anxiety? *Physiol Behav*. 2001 Aug;73(5):811-25. doi: 10.1016/s0031-9384(01)00518-2
32. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002 Aug 15;35(4):625-41. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9
33. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):598-607. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.598
34. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 2012 Feb 15;71(4):286-93. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021. Epub 2011 Nov 23.
35. Kheirbek MA, Drew LJ, Burghardt NS, et al. Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron*. 2013 Mar 6;77(5):955-68. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.038
36. Rinaldi A, Vincenti S, De Vito F, et al. Stress induces region specific alterations in microRNAs expression in mice. *Behav Brain Res*. 2010 Mar 17;208(1):265-9. doi: 10.1016/j.bbr.2009.11.012. Epub 2009 Nov 11.
37. Тучина ОП, Сидорова МВ, Туркин АВ и др. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели ПТСР. *Гены и клетки*. 2018;13(2):47-55. doi: 10.23868/201808019 [Tuchina OP, Sidorova MV, Turkin AV, et al. Molecular mechanisms of neuroinflammation initiation and development in a model of post-traumatic stress disorder. *Geny i kletki = Genes & Cells*. 2018;13(2):47-55. doi: 10.23868/201808019 (In Russ.)].
38. Вайдо АИ, Дюжикова НА, Ширяева НВ и др. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика*. 2009;45(3):342-8. doi: 10.1134/s1022795409030065 [Vaydo AI, Dyuzhikova NA, Shiryayeva NV, et al. Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2009;45(3):342-8. doi: 10.1134/s1022795409030065 (In Russ.)].
39. Павлова МБ, Ширяева НВ, Дюжикова НА, Вайдо АИ. Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на метилирование гистона H3 в клетках гиппокампа и амигдалы крыс с различной возбудимостью нервной системы. *Нейрохимия*. 2017;34(3):227-34. doi: 10.1007/s10517-012-1715-7 [Pavlova MB, Shiryayeva NV, Dyuzhikova NA, Vaydo AI. The Influence of the Long-Term Emotional Pain Stress on the Methylation of Histone H3 in the Cells of the Hippocampus and Amygdala of Rats with Different Excitability of the Nervous System. *Neurokhimiya*. 2017;34(3):227-34. doi: 10.1007/s10517-012-1715-7 (In Russ.)].
40. Санькова МВ, Николенко ВН. Персонализированный подход к профилактике хронического посттравматического скелетно-мышечного болевого синдрома. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2023;(S2):93-5. [Sankova MV, Nikolenko VN. Personalized approach to the prevention of chronic post-traumatic musculoskeletal pain syndrome. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2023;(S2):93-5 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.11.2023/20.02.2024/21.02.2024

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>.

Осадчий А.С. <https://orcid.org/0009-0000-9227-6554>

Лобанова А.К. <https://orcid.org/0009-0006-7521-809X>

Исакова Т.А. <https://orcid.org/0009-0001-3927-2893>

Жаров Н.А. <https://orcid.org/0009-0002-5200-5965>

Жарова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-2495-6923>

Рефрактерная мигрень



Табеева Г.Р., Косивцова О.В., Ковальчук Н.А., Орлюк Т.А.
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Многие пациенты с хронической мигренью злоупотребляют симптоматическими средствами, имеют лекарственно-индуцированную головную боль, сочетанные психические расстройства, и их состояние плохо поддается традиционной профилактической терапии. Применительно к этим случаям используются определения «резистентная» и «рефрактерная мигрень» и рекомендуется расширенный арсенал терапевтических подходов. В настоящее время использование моноклональных антител против кальцитонин-ген-родственного пептида является наиболее изученным и эффективным способом профилактической терапии резистентных случаев мигрени.

Ключевые слова: мигрень; резистентная мигрень; рефрактерная мигрень; профилактическое лечение; купирование приступов мигрени.

Контакты: Гюзаль Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):76–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86

Refractory migraine

Tabeeva G.R., Kosivtsova O.V., Kovalchuk N.A., Orlyuk T.A.
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Many patients with chronic migraine abuse symptomatic medications, have drug-induced headaches, psychiatric comorbidities and respond poorly to conventional preventive therapy. In these cases, the terms “resistant” and “refractory migraine” are used and an expanded therapeutic armamentarium is recommended. Currently, the use of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide is the best-studied and most effective method of preventive therapy in resistant migraine cases.

Keywords: migraine; resistant migraine; refractory migraine; preventive treatment; relief of migraine attacks.

Contact. Gyuzal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):76–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86

Мигрень является хроническим неврологическим заболеванием с выраженным влиянием на качество жизни пациентов [1]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении и профилактике мигрени, некоторые пациенты не испытывают адекватного облегчения головной боли от симптоматического и профилактического лечения. Среди этих пациентов существенную долю составляют лица с хронической мигренью, которые злоупотребляют симптоматическими средствами, имеют лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ) и коморбидные психические расстройства [2]. Эти случаи сопряжены с более высокой инвалидизацией и значительным бременем заболевания. Так, по данным исследования EPISCOPE, среди пациентов, получающих превентивное лечение, около 33% не отмечали удовлетворительного эффекта лечения [3].

Существует определенная категория пациентов, у которых традиционные терапевтические подходы оказываются неэффективными, что привело к выделению применительно к этим случаям терминов «резистентная» и «рефрактерная мигрень» [4, 5]. Целесообразность выделения этих категорий носит дискуссионный характер, и до сих пор Международная классификация головной боли (МКГБ) не со-

держит категорий рефрактерной или резистентной мигрени [6]. Между тем экспертами по головной боли признается, что эти случаи мигрени, несомненно, имеют определенные демографические, клинические и патофизиологические особенности, что ставит вопрос о необходимости исследований этой категории пациентов. Так, опрос среди членов Американского общества головной боли (American Headache Society, AHS) показал, что 91% экспертов считают целесообразным выделение категории рефрактерной мигрени, 86% считают необходимым включение ее в МКГБ [7]. Эксперты отметили, что выделение рефрактерной мигрени важно с точки зрения лучшего понимания бремени и патофизиологии заболевания, а также проведения специальных клинических исследований новых методов лечения, создания пациент-ориентированных подходов к терапии и показаний для применения полифармакотерапии и методов инвазивной нейростимуляции [7].

Учитывая неопределенность терминологии в отношении резистентной и рефрактерной мигрени, эпидемиология этих состояний систематически не изучалась. Распространенность резистентной мигрени в популяции неизвестна, соответственно, нет понимания реального бремени и по-

требностей в медицинской помощи этим пациентам на популяционном уровне [2]. Предполагается, что резистентная мигрень относительно редка среди населения в целом, но часто встречается в специализированных центрах головной боли. Международное исследование показало, что среди пациентов с устойчивой к лечению мигренью 13% по крайней мере еженедельно посещали врачей первичного звена или неврологов, 48% — специалистов по головной боли, а 75% — врачей специализированных центров по головной боли; соответствующие пропорции для пациентов с рефрактерной мигренью составляли 8; 23 и 46% [8]. В исследовании клинической выборки, проведенном AHS, предполагаемая распространенность рефрактерных случаев среди пациентов с мигренью колебалась от 5 до 10% [9].

В проспективном многоцентровом исследовании BECOME, проведенном в 17 странах Европы и Израиле, выявлено, что среди 20 837 пациентов с мигренью 62,2% сообщили о неэффективности по крайней мере одного курса, а 15,3% — четырех и более курсов профилактической терапии [10]. У 29% выявлялись симптомы тревожных, а у 19,8% — депрессивных расстройств. При этом показатели качества жизни (EuroQoL 5, EQ-VAS), влияния головной боли на повседневное функционирование (HIT-6) и инвалидизации вследствие мигрени (mMIDAS) коррелировали с количеством дней с мигренозной головной болью в месяц. Более того, среди пациентов с резистентностью к терапии доля лиц с хронической мигренью составила 43,2%. Очевидным результатом исследования BECOME явились доказательства связи бремени мигрени с ее хроническим течением и устойчивостью к профилактической терапии [10].

С внедрением новых таргетных методов как профилактического, так и симптоматического лечения, таких как использование моноклональных антител (mAT) против пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), гепантов и дитанов, меняется ландшафт терапии мигрени [11, 12]. Для применения этих подходов необходим надлежащий отбор пациентов, в том числе лиц с устойчивостью к традиционным лекарственным средствам (ЛС) [13, 14].

Эволюция концепции рефрактерной мигрени

Термин «рефрактерная мигрень» впервые был использован в 1952 г. E.E. Reisman [15], когда он наблюдал случаи устойчивости к алкалоидам спорыньи, однако впоследствии этому термину уделялось мало внимания. За последнее десятилетие было предпринято несколько попыток дать определение рефрактерной мигрени. P.J. Goadsby и соавт. [4] в 2006 г. предложили определение «трудноизлечимой» мигрени и кластерной головной боли, которое предполагало неэффективность четырех профилактических препаратов. Неотложное лечение и степень дезадаптации не были включены в эти критерии. В 2008 г. AHS опубликовало определение рефрактерной мигрени [16]. Эти критерии требовали верификации неудачных попыток использования только двух классов препаратов профилактического лечения. Кроме того, пациентам необходимо было испытать по крайней мере три класса ЛС симптоматической терапии. В качестве модификаторов в критерии были включены злоупотребление ЛС и степень инвалидизации пациентов. S.D. Silberstein и соавт. [5] в 2010 г. предложили определение «фармакологически неизлечимой» головной боли. Оно основывалось на критериях AHS и дополнялось дифференцированной

схемой классификации неудач симптоматической терапии и степени инвалидизации, связанной с головной болью. Европейская федерация головной боли (European Headache Federation, EHF) в 2014 г. представила консенсусное заявление по определению рефрактерной мигрени [17]. Эти критерии включали только случаи хронической мигрени, не рассматривали эффективность купирования приступов и требовали установления неэффективности по крайней мере трех классов профилактических препаратов. Также предлагалось учитывать адекватность лечения психиатрических или других сопутствующих заболеваний [17]. Анализ этих работ демонстрирует, что отсутствует консенсус относительно определения рефрактерной мигрени, хотя целесообразность ее определения не вызывает сомнений.

Существует множество причин, обосновывающих необходимость более точного определения и характеристики рефрактерной мигрени [5, 9, 17]. Общеизвестное определение рефрактерной мигрени позволит раскрыть клинический профиль пациентов и выработать для них оптимальную терапевтическую стратегию. Улучшение распознавания рефрактерной мигрени поможет пациентам получить соответствующий уровень медицинской помощи. Характеристики тяжести головной боли при мигрени, уровень потребления симптоматических ЛС, степень инвалидизации и спектр коморбидных заболеваний часто используются для определения стадии заболевания и необходимости ведения пациентов на соответствующем уровне медицинской помощи [18, 19]. С другой стороны, идентификация биомаркеров рефрактерной мигрени может стимулировать исследования агентов, модифицирующих заболевание [19]. Определение этой группы пациентов могло бы служить критерием включения в клинические исследования. Пациентов с рефрактерной мигренью часто исключают из клинических исследований, особенно новых фармакологических подходов. И наоборот, в некоторых испытаниях устройств нейромодуляции в качестве показателя к их применению используется отсутствие эффективности только двух разных профилактических препаратов [20, 21]. По-видимому, это довольно низкий порог определения рефрактерной мигрени для применения инвазивных устройств [21]. Поэтому выработка дефиниций и критериев рефрактерной мигрени позволит оптимально отбирать пациентов для интервенционных клинических исследований.

Хотя было признано, что создание последовательной номенклатуры важно и поэтому предпочтительно использовать один термин, тем не менее существуют разногласия по поводу того, какой термин использовать. В литературе используются термины «трудноизлечимая», «устойчивая к терапии мигрень» [4, 5], однако большинство авторов предпочитают термин «рефрактерная мигрень» [4, 6], который закреплен в консенсусных заявлениях EHF [17, 22].

Современные дефиниции рефрактерной мигрени

В 2020 г. EHF опубликовала консенсусное соглашение [22], целями которого явились критический пересмотр определения трудно поддающихся лечению случаев мигрени, повышение осведомленности о существовании этой группы пациентов, развитие представлений о закономерностях ее развития и оптимизация терапевтических подходов. Новая версия консенсуса выделяет две диагностические ка-

тегории — «резистентная мигрень» и «рефрактерная мигрень». Определения основаны на выполнении критериев МКГБ-3 для мигрени с аурой или без нее или хронической мигрени [6] и наличии как минимум 8 дней с изнурительной головной болью в месяц при неэффективности профилактического лечения [22].

Диагноз «**резистентная мигрень**» устанавливается, если нет эффекта как минимум от трех классов профилактических средств, имеется по меньшей мере 8 дней с изнурительной головной болью в месяц в течение как минимум 3 мес подряд без улучшения.

Диагноз «**рефрактерная мигрень**» устанавливается, если нет эффекта от всех доступных профилактических средств, имеется по меньшей мере 8 дней с изнурительной головной болью в месяц в течение как минимум 6 мес подряд.

Особенности верификации резистентной и рефрактерной мигрени

Трудности в лечении мигрени могут быть связаны с целым рядом факторов. Чтобы избежать определения случаев неоптимального ведения пациентов как рефрактерных, следует обозначить ряд условий для верификации резистентной и рефрактерной мигрени. Оба определения — резистентной и рефрактерной мигрени — требуют наличия как минимум 8 дней изнурительной головной боли. «Изнурительная головная боль» определяется как головная боль, вызывающая серьезные нарушения повседневной активности, несмотря на применение обезболивающих препаратов с установленной эффективностью в рекомендуемой дозе, принимаемых в самом начале приступа головной боли; требуется неуспех использования как минимум двух разных триптанов.

Классы ЛС, соответствующие определению, включают антидепрессанты, противосудорожные средства, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, действующие на путь CGRP, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, онаботулотоксин А, а также любые недавно разработанные препараты с доказанной эффективностью в профилактике мигрени [23]. Неэффективность ЛС может включать отсутствие эффективности или отсутствие переносимости.

Одним из основных критериев определения резистентности и рефрактерности к лечению является количество неэффективных классов препаратов. Конкретные классы были выбраны потому, что они показали клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и подтверждаются научно обоснованными рекомендациями по профилактике мигрени [13, 24, 25]. Консенсусная группа согласилась выбрать неэффективные классы ЛС, а не отдельные препараты, поскольку, по мнению экспертов, у пациента, у которого препарат неэффективен, вероятность реакции на другой препарат того же класса очень низкая [22]. Однако важно отметить, что разные препараты внутри класса могут действовать по разным механизмам [4, 26] и поэтому предпочтительно использование препаратов одного и того же класса, но с разным механизмом действия (например, топирамата и вальпроата) [22].

Наличие чрезмерного употребления ЛС для купирования мигрени совместимо с предложенным определением

резистентной и рефрактерной мигрени, однако у пациентов с рефрактерной мигренью требуется документирование неудачных попыток отмены чрезмерно употребляемых препаратов. При определении злоупотребления ЛС для купирования приступов мигрени следует иметь в виду несколько важных обстоятельств:

- Резистентность или рефрактерность к симптоматическому или профилактическому лечению не обязательно связаны между собой. У одного пациента может быть плохой ответ на профилактические меры, но хороший ответ на анальгетики.
- Требуется неэффективность как минимум двух триптанов, поскольку есть доказательства того, что переход от неэффективного триптана ко второму может привести к положительному результату лечения.
- Если анальгетики способны адекватно контролировать боль, позволяя пациентам нормально функционировать, пациентов с мигренью нельзя будет отнести к категории резистентных или рефрактерных.
- Пациенты, злоупотребляющие симптоматическими препаратами и получающие с их помощью обезболивание, также не могут быть отнесены к резистентным или рефрактерным.
- В любом случае большая часть пациентов, злоупотребляющих лекарствами, могут получить выгоду от отмены препарата.

Для верификации резистентной мигрени необходима консультация специалиста по головной боли, а рефрактерная мигрень требует наблюдения в специализированном центре головной боли. Особенности диагностики резистентной и рефрактерной мигрени представлены ниже.

Особенности верификации резистентной и рефрактерной мигрени

Дефиниция изнуряющей головной боли

Изнуряющая головная боль — головная боль, вызывающая серьезные нарушения повседневной деятельности, несмотря на применение обезболивающих препаратов с установленной эффективностью в рекомендуемой дозе, принимаемых в самом начале приступа головной боли; неэффективность по крайней мере двух триптанов.

Классы лекарственных средств для определения неэффективности терапии

1. Антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин).
2. Антikonвульсанты (топирамат или вальпроат).
3. Бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, тимолол).
4. Блокаторы кальциевых каналов (флунаризин или циннаризин).
5. Препараты, блокирующие CGRP (МАТ или гепанты).
6. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан).
7. Ботулинический токсин типа А (только при хронической мигрени).
8. Другие профилактические средства с установленной эффективностью при мигрени.

Определение неэффективности терапии

1. Неэффективность профилактической терапии мигрени вследствие отсутствия эффективности из-за персистирующей головной боли с частотой, необходимой для соответствия критериям резистентной или рефрактерной мигрени, в то время как пациент находится на лечении одним из доказательных профилактических средств в установленной дозе и при оптимальной длительности терапии.
2. Недостаточная переносимость ЛС из-за побочных эффектов, которые непереносимы для пациента, не поддаются эффективному лечению и требуют отмены препарата.

Определение противопоказаний

Противопоказание — это любая конкретная ситуация, в которой применение данного препарата нецелесообразно.

Оценка пациентов

Для обоснования диагноза необходимо следующее:

- Резистентная мигрень — осмотр специалистом по головной боли с анализом данных медицинских карт.
- Рефрактерная мигрень — обследование и наблюдение в течение не менее 6 мес в специализированном центре головной боли.

Злоупотребление ЛС для купирования головной боли при мигрени

1. Для резистентной мигрени наличие злоупотребления ЛС для купирования головной боли не исключает диагноза.
2. Для рефрактерной мигрени наличие злоупотребления ЛС для купирования головной боли не исключает диагноза, но попытки безуспешной отмены «абузусного» препарата должны быть задокументированы.

Дополнительные факторы

1. Необходимы контроль триггерных факторов и коррекция коморбидных расстройств, поскольку они могут способствовать устойчивости к терапии.
2. Необходима дифференциальная диагностика для исключения форм цефалгий, которые имитируют устойчивые к терапии головные боли при мигрени.

Выявление факторов, способствующих ошибочной трактовке резистентной мигрени, крайне важно для предотвращения неадекватного использования дорогостоящих и неинформативных диагностических процедур и нецелесообразной интенсификации лечения. Случаи «псевдорезистентности» мигрени весьма часто встречаются в клинической практике [2]. Одной из распространенных ошибок проведения профилактической терапии является несоблюдение ее режимов (неадекватная доза ЛС или короткая продолжительность), что способствует формированию резистентности [27]. В соответствии с определением рефрактерной мигрени минимальная продолжительность испытания ЛС для пероральных препаратов составляет 2 мес (после достижения терапевтической дозы),

для МАТ, действующих на путь CGRP, требуется минимум 3 мес, а для онаботулотоксина А — минимум 6 мес [22], что определяется существующими клиническими рекомендациями [25] и данными исследований в реальной клинической практике [13, 28]. Для некоторых ЛС были бы предпочтительнее более длительные курсы профилактики, но это вряд ли целесообразно, особенно у тех пациентов, у которых нет какого-либо эффекта профилактических мер. С другой стороны, можно рассмотреть возможность продления профилактического лечения, если в первый период лечения наблюдалось некоторое улучшение.

Другим фактором, определяющим неэффективность лечения мигрени, является низкая приверженность пациентов терапии [27]. Отсутствие приверженности в основном связано с побочными эффектами, которые часто слишком беспокоят пациентов и приводят к отмене препарата. Критерии ЕНФ для резистентной и рефрактерной мигрени включают непереносимость ЛС. В любом случае следует обсуждать с пациентом потенциальные побочные эффекты перед назначением профилактической терапии и корректировать схему лечения с целью повышения приверженности лечению. Эффект ноцебо также может привести к самостоятельному прекращению приема препаратов из-за страха перед возможным побочным эффектом [29, 30]. Триггеры и сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию резистентной или рефрактерной мигрени, следует выявлять, поскольку их эффективное лечение оказывает позитивное влияние на течение мигрени [31]. Доверительные отношения между врачом и пациентом, постановка разумных целей и формирование реалистичных ожиданий, а также обучение пациентов являются ключом к успешному ведению пациентов.

Верификация резистентной и рефрактерной мигрени требует проведения дифференциальной диагностики с хроническими формами головной боли (см. таблицу).

Закономерности формирования рефрактерной мигрени

Ввиду отсутствия согласованной концепции рефрактерной мигрени патофизиологические механизмы ее развития не изучены [2]. Исходя из того факта, что в подавляющем большинстве случаев рефрактерной мигрени обсуждается хроническая форма заболевания с высокой коморбидностью с эмоционально-аффективными расстройствами, одним из наиболее обсуждаемых аспектов является общность закономерностей ее развития с депрессией [32]. Выявляемый дисбаланс нейротрансмиттеров при мигрени, прежде всего снижение уровня серотонина в межприступный период, измененная восприимчивость к дофамину и нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, — основной аргумент в пользу обсуждения закономерности сосуществования мигрени и депрессивных расстройств [33]. Эти данные подтверждаются и клиническими наблюдениями, демонстрирующими двустороннюю связь мигрени и депрессии [34, 35].

Установлен более высокий риск возникновения большой депрессии и тревожных расстройств при мигрени, что убедительно продемонстрировано в отношении фобического, панического, обсессивно-компульсивного расстрой-

ства, а также биполярного расстройства [31, 35, 36]. N. Breslau и соавт. [32] в большом (n=496) когортном исследовании выявили двунаправленную связь между мигренью и большой депрессией, которая была не характерна для других форм головной боли.

В то же время пациенты с мигренью и сопутствующей психиатрической патологией, прежде всего с депрессией, характеризуются устойчивостью к профилактической противомигренозной терапии и имеют более высокий риск злоупотребления симптоматическими ЛС, а также более высокую степень дезадаптации [37].

Пациенты с мигренью и сопутствующими психическими расстройствами часто рассматриваются как «трудные» в связи с коморбидными психическими расстройствами [5, 18]. Среди факторов, детерминирующих формирование «трудного пациента», наряду с депрессией обсуждаются такие, как наличие множественных соматических симптомов, соматизация, расстройства личности и другие особенности (пассивные копинг-стратегии, избегательное поведение) [34, 38]. Поскольку формирование рефрактерной мигрени в большинстве случаев предполагает некий временной континуум ее развития, исследования патофизиологических механизмов хронической мигрени могут способствовать раскрытию некоторых закономерностей резистентности к ее терапии [2]. Примечательно, что полномасштабное секвенирование не выявило генетических вариантов, ассоциированных с хронической мигренью [39]; это позволяет предположить, что хронификация мигрени и потенциально формирование рефрактерной мигрени обусловлены в большей степени экзогенными, а не генетическими факторами.

Дифференциальная диагностика при резистентной/рефрактерной мигрени
Differential diagnosis of resistant/refractory migraine

Формы головной боли	Характеристики
Хроническая кластерная головная боль	Злоупотребление анальгетиками может маскировать фенотип головной боли. Кластерную головную боль следует рассматривать при строго одностороннем характере боли с автономными симптомами
Гемикрания континуа	Следует подозревать у пациентов со строго односторонней болью, выраженными автономными симптомами и ответом на индометацин
Новая ежедневная персистирующая головная боль	Следует исключать при ежедневном характере головной боли с момента дебюта заболевания
Головная боль, связанная с идиопатической внутричерепной гипертензией	Следует исключать, особенно у молодых женщин с ожирением, с наличием МРТ-признаков «пустого турецкого седла», растяжением периорбитального субарахноидального пространства, извитостью зрительного нерва, стенозом поперечного синуса. Подтверждается люмбальной пункцией, выявляющей повышение давления ЦСЖ более 250 мм вод. ст.
Головная боль, связанная со спонтанной внутричерепной гипотензией	Следует исключать при наличии ортостатической головной боли, сопровождающейся слуховыми расстройствами и напряжением шеи. Подтверждается выявлением пахименингеального накопления гадолиния, скопления субдуральной жидкости, утечки ЦСЖ при нейровизуализации

Примечание. ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

С другой стороны, нейробиология хронической мигрени предполагает нарушение реципрокных взаимоотношений между соматосенсорными системами и структурами гипоталамической и лимбической областей. Показано, что выявляемая при функциональной нейровизуализации гиперактивация передней части гипоталамуса ассоциирована с хронификацией мигрени и этот эффект может быть обусловлен гиперактивностью лимбической системы [40]. Известно, что в гипоталамусе локализованы нейроны, секретирующие различные нейропептиды, такие как орексин, окситоцин, нейропептид Y и белок, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), которые реализуют многие проявления мигрени [41]. Можно предположить, что изменение взаимодействий между гипоталамусом и лимбической системой способствует развитию резистентной и рефрактерной мигрени посредством этих нейропептидов [2].

Одним из важных нейрофизиологических феноменов, характерных для хронической мигрени, является центральная сенситизация, которая снижает порог активации тройничных афферентов [2]. Между тем устойчивые состояния центральной сенситизации могут привести к развитию нейропластических изменений со структурным ремоделированием синаптических контактов с нейронами дорсальных рогов спинного мозга, реорганизацией кортикальных сенсорных систем и повышенной активацией центральных нейронов, в частности лимбико-ретикулярного комплекса [42]. Примечательно, что исследование функциональной нейровизуализации выявило более диффузные изменения в таламусе, хвостатом теле, скорлупе, паллидуме, миндалевидном комплексе и стволе мозга у пациентов с рефрактерной мигренью по сравнению с контрольной группой лиц без головной боли [42]. Примечательно, что активация миндалевидного тела, одного из ключевых компонентов лимбической системы, вовлечена в развитие ноцебо-реакций [43], которые, по-видимому, имеют определенное значение в формировании рефрактерной мигрени [22].

Среди потенциальных молекулярных биомаркеров, позволяющих предсказать устойчивость к терапии и риск формирования рефрактерной мигрени, возможную роль играет CGRP, уровень которого выше у пациентов с хронической мигренью по сравнению с лицами с эпизодической мигренью и здоровыми людьми [2]. Однако CGRP не является единственным драйвером прогрессирования мигрени. Дофаминергическая дисфункция может быть причиной рефрактерности мигрени, о чем свидетельствует эффективность оланзапина у лиц, у которых анти-CGRP мАТ оказались неэффективными [37]. Известно также, что повышенная глутаматергическая передача стимулирует централь-

ную сенситизацию [44] и, таким образом, может быть потенциальным механизмом, приводящим к устойчивости к лечению. Кроме того, эндоканнабиноидная антиноцицептивная система и противовоспалительные механизмы могут демонстрировать функциональную неустойчивость у пациентов с хронической мигренью по сравнению с лицами с эпизодической формой заболевания [45]. Хотя роль других систем, таких как каппа-опиоидные рецепторы, КАТР-рецепторы и пролактин, участвующих в хронификации мигрени, в развитии резистентности к терапии не доказана, они могут реализовывать прогрессирование заболевания и могут быть потенциальными фармакологическими мишенями [44].

Подходы к лечению пациентов с резистентной и рефрактерной мигренью

Лечение резистентной и рефрактерной мигрени требует тщательной клинической оценки пациента, верификации истинной резистентности к терапии, оптимизации симптоматического и профилактического лечения, а также лечения сопутствующих заболеваний [2]. В случаях отсутствия эффекта лечения после неоднократных попыток адекватных терапевтических подходов важно установление партнерских взаимоотношений с пациентом и обеспечение его психологической поддержки. Пациентов с резистентной мигренью следует убедить в том, что их состояние потенциально поддается лечению. Для пациентов с рефрактерной мигренью особое значение имеют обсуждение причин неудач терапии и постановка реалистичных целей ее проведения. При этом важно понять отношение конкретного пациента к профилактическому лечению и его фактический эффект. Часто пациенты с мигренью неохотно принимают фармакологические ЛС, которые применяются для терапии других заболеваний, специально не разрабатывались для лечения мигрени и не имеют соответствующего показания [27]. В качестве возможных причин несоблюдения режимов терапии нередко пациенты указывают побочные эффекты, профиль которых часто не соответствует применяемым ЛС. Кроме того, многие негативные последствия терапии при мигрени обусловлены высоким уровнем эффектов ноцебо [29, 30].

При резистентной или рефрактерной мигрени недостаточный ответ на симптоматические ЛС может увеличить риск чрезмерного употребления анальгетиков [46]. Оптимальное использование триптанов регламентировано соответствующими рекомендациями, предполагающими соблюдение правил приема препаратов, в том числе оптимальную оценку эффективности в последовательных приступах мигрени [47]. В случае чрезмерного употребления ЛС следует рассмотреть возможность отмены и проведения детоксикационной терапии [47]. Существуют различные протоколы детоксикации, но все они предполагают информирование и обучение пациента, купирование синдрома «отмены» и своевременное назначение профилактической терапии [46]. Коррекция сопутствующих психиатрических и соматических расстройств, модификация образа жизни и контроль приема симптоматических ЛС являются неотъемлемой частью стратегии ведения таких пациентов [48].

Пациентам с резистентной и рефрактерной мигренью необходимо соблюдать рекомендации поддержания образа

жизни, с одной стороны, способствующего профилактике прогрессирования заболевания, а с другой — ведущего к снижению дезадаптации пациентов [2]. Этот подход включает избегание негативных последствий стрессовых воздействий, соблюдение режима сна и бодрствования, режима питания, регулярную физическую активность, потребление достаточного количества жидкости, ограничение потребления кофеина и алкоголя [49].

Ведение пациентов с резистентной и рефрактерной мигренью основывается на преимуществах мультидисциплинарного подхода и применении как фармакологических, так и нефармакологических методов. Поведенческая терапия включает различные обучающие программы для пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ [50]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) доказала свою эффективность в лечении мигрени, и ее часто рекомендуют в труднокурабельных случаях, однако ни один метод поведенческой терапии специально не тестировался при резистентной или рефрактерной мигрени [51]. С другой стороны, целесообразность использования КПТ основывается на данных о снижении частоты приступов головной боли и уровня дезадаптации (по показателю шкалы MIDAS), полученных в метаанализе исследований, в том числе у пациентов с наличием побочных эффектов от профилактической терапии [51].

Когнитивная терапия, основанная на осознанности (майндфулнесс), приобрела популярность в качестве дополнительного метода лечения множества заболеваний, однако ее эффективность при хронических головных болях недостаточно изучена. Анализ эффективности техник майндфулнесс при хронической головной боли в 10 РКИ (пять из них посвящены мигрени) продемонстрировал некоторые преимущества метода [52]. Между тем в некоторых РКИ показано, что комбинация фармакологического лечения и поведенческой терапии имеет синергетический, а не просто аддитивный эффект [53].

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений терапии пациентов с мигренью, особенно в случаях отсутствия эффективности традиционной терапии, является нейромодуляция [54]. Среди методов нейромодуляции, которые исследовались у пациентов с резистентной мигренью, можно выделить такие, как стимуляция затылочного нерва, чрескожная стимуляция блуждающего нерва, одноимпульсная транскраниальная магнитная стимуляция и стимуляция спинного мозга [54]. Большая часть исследований нейромодуляции посвящены наиболее сложным формам головной боли: хронической мигрени, резистентной мигрени и ЛИГБ. Несмотря на противоречивые результаты одиночных исследований, стимуляция затылочного нерва, транскраниальная магнитная стимуляция и чрескожная стимуляция блуждающего нерва, а также множественные блокады черепных нервов с использованием местных анестетиков и/или стероидов и внутривенные инъекции анестетиков, например лидокаина, рассматриваются как перспективные для использования именно у пациентов с рефрактерной мигренью и требуют дальнейшего изучения [2, 45, 55].

Традиционно в профилактическом лечении мигрени предпочтительной является монотерапия, поскольку она упрощает схему лечения и снижает вероятность потенциальных побочных эффектов и лекарственных взаимодей-

ствий [56]. Монотерапия также способствует лучшей приверженности пациентов и снижает общие затраты на лечение. С другой стороны, политерапия может повысить эффективность лечения и позволяет применять более низкие дозы, чем традиционно используемые, хотя имеет ряд недостатков. Использование нескольких препаратов увеличивает вероятность побочных эффектов и затрудняет выявление их причин. Политерапия также увеличивает вероятность того, что пациент самостоятельно прекратит лечение из-за побочных эффектов или сложности режима дозирования [57]. Важным препятствием к использованию политерапии является недостаток исследований. Существует несколько исследований, подтверждающих целесообразность политерапии, но они имеют небольшой размер выборки, оценивают различные комбинации лекарств и включают методы лечения, которые не рассматриваются как терапия первой или второй линии [58]. Однако эти ограничения не исключают использования политерапии мигрени в клинической практике, так как она может быть логичным выбором для отдельных пациентов [59]. Примером может служить практика использования одного препарата для лечения мигрени и сопутствующих состояний. Хотя этот подход избегания полипрагмазии упрощает ведение пациентов и сводит к минимуму возможность побочных эффектов, он часто приводит к неоптимальному лечению каждого из коморбидных заболеваний [58]. При этом соблюдение принципа терапевтической независимости, который предполагает лечение каждого сопутствующего заболевания отдельно, имеет приоритет [60].

Одновременное индивидуальное лечение коморбидных состояний отличается от истинной политерапии в профилактическом лечении мигрени. Поскольку примерно 40% людей не получают существенной пользы от монотерапии для профилактики мигрени, использование нескольких препаратов по крайней мере из двух разных классов профилактических средств может быть более эффективным [56]. Многочисленные исследования показывают, что лица, у которых частота приступов мигрени не снижается под действием одного препарата, могут иметь такой же или больший ответ на политерапию даже при использовании более низких доз лишь с небольшим увеличением количества побочных эффектов [61]. Примерами рациональных комбинаций в профилактической терапии, демонстрирующих преимущества по сравнению с монотерапией, могут быть сочетания бета-адреноблокаторов (пропранолол) с антиконвульсантами (топирамат, вальпроат) или трициклических антидепрессантов (амитриптилин) с антиконвульсантами (топирамат, габапентин) [61].

Существует большой интерес к одновременному применению онаботулотоксина А и МАТ, которые блокируют активность CGRP [62]. Доклинические данные позволяют предположить, что может наблюдаться синергетический эффект, обусловленный различными механизмами действия этих агентов. Онаботулотоксин А блокирует слияние синаптических везикул, тем самым ингибируя высвобождение CGRP из немиелинизированных С-волокон и активацию дуральных ноцицепторов, а МАТ предотвращают активность тройничного нерва и активацию CGRP на тонкомиелинизированных Аδ-волокнах [63]. Такая комбинация, кроме повышения эффективности в целом,

может быть полезной для тех пациентов, которые испытывают феномен «стирания» эффекта онаботулотоксина А [63]. Анти-CGRP МАТ также могут использоваться в комбинации с традиционными пероральными ЛС [63]. Онаботулотоксин А и анти-CGRP МАТ могут помочь преодолеть проблемы переносимости, связанные с пероральным лечением, и, следовательно, повысить приверженность лечению. Оба класса демонстрируют очень низкую долю случаев прекращения лечения из-за отсутствия эффективности или побочных эффектов [2]. Двойное слепое РКИ HER-MES доказало более высокую переносимость эренумаба и приверженность терапии им по сравнению с топираматом [64].

Анти-CGRP МАТ являются первым классом специфических таргетных препаратов профилактики мигрени [65]. Недостаточная эффективность традиционных профилактических средств и проблемы их переносимости могут быть связаны с отсутствием специфических для мигрени механизмов действия пероральных средств. Эта проблема, по крайней мере частично, решена с помощью специфических таргетных средств. Анти-CGRP МАТ ингибируют передачу сигнальных путей CGRP либо путем связывания с внеклеточным доменом рецептора CGRP (эренумаб), либо предотвращая взаимодействие между CGRP и его рецептором (фреманезумаб, гальканезумаб и эптинезумаб) [66]. Их преимущества в эффективности демонстрирует факт, что терапевтический ответ пероральных профилактических средств по сравнению с плацебо колеблется от -0,4 до -1,5 дня с мигренозной головной болью в месяц [67], тогда как терапия анти-CGRP МАТ приводит к снижению этого показателя в среднем на 2–3 дня в месяц по сравнению с плацебо [13]. Что касается переносимости, то хорошо известно, что лица с мигренью имеют высокий риск побочных эффектов пероральных профилактических препаратов. Например, показано, что топирамат вызывает больше побочных эффектов у пациентов с мигренью по сравнению с пациентами с эпилепсией [68]. Сочетание плохой эффективности и плохой переносимости определяет плохую приверженность профилактическому лечению, которая составляет 25% через 6 мес и 14% через 12 мес для пероральных препаратов [69]. Напротив, лечение анти-CGRP МАТ в основном характеризуется хорошей переносимостью и число случаев прекращения лечения не превышает 5,9% [70].

Анти-CGRP МАТ были также первым классом препаратов, эффективность которых была доказана в РКИ профилактики мигрени у лиц с предшествующей неудачей профилактической терапии [71]. Сочетание эффективности, хорошей переносимости и высокого уровня приверженности терапии анти-CGRP МАТ делает этот метод приоритетным в лечении резистентных случаев мигрени [52].

Исследования в реальной клинической практике подтвердили эффективность и безопасность анти-CGRP МАТ у лиц со многими неудачами профилактического лечения, в основном с хронической мигренью и ЛИГБ, а также с тяжелыми формами мигрени [14, 72]. В этих исследованиях доля лиц, сообщивших об уменьшении числа дней с мигренозной головной болью (ДМГБ) на 50% и более по сравнению с исходным уровнем, колебалась от 30 до 51% через 3 мес [14, 72].

М. Ashina и соавт. [73] провели субгрупповой анализ данных РКИ эффективности и безопасности эренумаба (70 или 140 мг) в подгруппах пациентов с опытом неудач лечения ≥ 1 и ≥ 2 классами профилактических средств по сравнению с пациентами с эффективностью превентивной терапии и с плацебо. В группах оценивали изменение по сравнению с исходным уровнем количества ДМГБ, достижение сокращения количества ДМГБ на 50% и более и на 75% и более в месяц и изменение числа дней использования симптоматических средств для купирования приступов мигрени.

Лечение обеими дозами эренумаба привело к большому сокращению числа ДМГБ в месяц на 3-м месяце во всех группах по сравнению с плацебо. Изменение среднего числа ДМГБ в подгруппе с предшествующей неэффективностью ≥ 1 класса ЛС составило -2,5 [-3,8; -1,2] для дозы 70 мг и -3,3 [-4,6; -2,1] для дозы 140 мг эренумаба; в подгруппе с предшествующей неэффективностью ≥ 2 классов ЛС – 2,7 [-4,2; -1,2] для дозы 70 мг и -4,3 [-5,8; -2,8] для дозы 140 мг эренумаба, а в подгруппе с предшествующим эффектом профилактической терапии -2,2 для дозы 70 мг и -0,5 для дозы 140 мг эренумаба. Сопоставимыми в группах были также показатели сокращения количества дней с потреблением симптоматических средств, а также доли пациентов с сокращением числа ДМГБ в месяц на 50% и более и на 75% и более. Таким образом, эренумаб продемонстрировал стабильную эффективность у пациентов с хронической мигренью, у которых предшествующее профилактическое лечение оказалось неэффективным, и хорошо переносился во всех исследуемых подгруппах [73].

Данные РКИ и наблюдения в клинической практике показывают преимущества длительной терапии анти-CGRP МАТ [74]. Двухлетний проспективный анализ при-

менения эренумаба у 164 пациентов с резистентной мигренью показал, что на 6-м месяце терапии у 48% больных наблюдалось уменьшение на 30% и более числа ДМГБ, у 31% – на 50% и более и у 15% – на 75% и более [75]. Среднее уменьшение числа ДМГБ на 6-м месяце составило 7,5 дня по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), а через 12 и 18 мес все еще отмечали уменьшение ДМГБ на 30% и более 38 и 33% пациентов соответственно. Через 24 мес уменьшение числа ДМГБ на 30% и более сохранялось у 23% пациентов, а доля лиц с уменьшением на 50% и на 75% составляла соответственно 16 и 8% [75]. Хотя необходимы дополнительные исследования в области резистентной мигрени, эренумаб может обеспечить долгосрочное значимое снижение бремени мигренозной головной боли и связанной с ней дезадаптации у значительной части пациентов.

Заключение

Наиболее тяжелые случаи заболевания, наблюдаемые в клинической практике, в значительной степени ассоциированы с устойчивостью к профилактической терапии [18, 19, 22]. Внедрение в клиническую практику инновационных методов профилактического лечения с использованием анти-CGRP МАТ существенно изменило ландшафт превентивной терапии мигрени. В настоящее время эти средства относятся к первой линии профилактического лечения мигрени [13, 23, 24]. Наряду с высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с различными формами мигрени, анти-CGRP МАТ продемонстрировали преимущества в лечении пациентов с ЛИГБ, случаев мигрени с коморбидными эмоционально-аффективными расстройствами, а также с предшествующей неудачей профилактической терапии, т. е. случаев резистентной мигрени [71].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954–76. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7.
- Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, et al. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine.* 2024 Jan;99:104943. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104943. Epub 2023 Dec 23.
- Groth M, Katsarava Z, Ehrlich M. Results of the gErman migraine PatIent Survey on medical Care and prOphylactic treatment Experience (EPISCOPE). *Sci Rep.* 2022 Mar 17;12(1):4589. doi: 10.1038/s41598-022-08716-w
- Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia.* 2006 Sep;26(9):1168–70. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01173.x
- Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache.* 2010 Oct;50(9):1499–506. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01764.x
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE 3rd, et al. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache.* 2009 Apr;49(4):509–18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01370.x. Epub 2009 Feb 25.
- Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, et al; Burden and Attitude to Resistant and Refractory (BARR) Study Group. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J Headache Pain.* 2021 May 18;22(1):39. doi: 10.1186/s10194-021-01252-4
- Schulman EA, Brahin EJ. Refractory headache: historical perspective, need, and purposes for an operational definition. *Headache.* 2008 Jun;48(6):770–7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01135.x. Epub 2008 May 9.
- Pozo-Rosich P, Lucas C, Watson DPB, et al. Burden of Migraine in Patients With Preventive Treatment Failure Attending European Headache Specialist Centers: Real-World Evidence From the BECOME Study. *Pain Ther.* 2021 Dec;10(2):1691–708. doi: 10.1007/s40122-021-00331-3. Epub 2021 Oct 13.
- De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, et al. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2020 Jun;20(6):627–41. doi: 10.1080/14737175.2020.1772758. Epub 2020 Jun 2.
- Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain.* 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x

13. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20(1):6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):58.
14. Lambrou G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020 Jun 1;21(1):61. doi: 10.1186/s10194-020-01127-0
15. Reisman EE Jr. The use of experimental suppositories in treating refractory migraine. *Am Pract Dig Treat*. 1952 Apr;3(4):308-10.
16. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008 Jun;48(6):778-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x. Epub 2008 May 14.
17. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014 Aug 28;15(1):47. doi: 10.1186/1129-2377-15-47
18. Saper J, Lake A 3rd, Lipton R. Staging headache cases: reconciling the complexity of a case with the required intensity of treatment. *Headache*. 2007 Jan;47(1):90-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00634.x
19. Loder E, Biondi D. Disease modification in migraine: a concept that has come of age? *Headache*. 2003 Feb;43(2):135-43. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03033.x
20. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012 Dec;32(16):1165-79. doi: 10.1177/0333102412462642. Epub 2012 Oct 3. Erratum in: *Cephalalgia*. 2014 Oct;34(11):944.
21. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):271-85. doi: 10.1177/0333102410381142. Epub 2010 Sep 22.
22. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020 Jun 16;21(1):76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5
23. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
24. 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 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, 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.)].
25. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
26. D'Amico D, Leone M, Grazzi L, Bussone G. When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis? *Neurol Sci*. 2008 May;29 Suppl 1:S55-8. doi: 10.1007/s10072-008-0888-3
27. Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].
28. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain*. 2020 Apr 7;21(1):32. doi: 10.1186/s10194-020-01102-9
29. Табеева ГР. Плацебо-аналгезия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):108-15. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115 [Tabeeva GR. Placebo analgesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):108-15. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115 (In Russ.)].
30. Mitsikostas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Apr;12(2):132-7. doi: 10.1007/s11910-011-0245-4
31. Smitherman TA, Penzien DB, Maizels M. Anxiety disorders and migraine intractability and progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Jun;12(3):224-9. doi: 10.1007/s11916-008-0039-9
32. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1308-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
33. Edvinsson L, Haanes KA. Views on migraine pathophysiology: Where does it start? *Neurol Clin Neurosci*. 2020;8:120-7.
34. Maizels M. Does the neurobiology of migraine make migraine patients "difficult"? *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1612. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02258.x
35. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012 Nov;13(8):615-24. doi: 10.1007/s10194-012-0479-9. Epub 2012 Sep 25.
36. Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):821-6. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.007. Epub 2021 Jul 27.
37. Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, et al. Refractory migraine profile in CGRP-monoclonal antibodies scenario. *Acta Neurol Scand*. 2021 Sep;144(3):325-33. doi: 10.1111/ane.13472. Epub 2021 May 21.
38. Hinchey SA, Jackson JL. A cohort study assessing difficult patient encounters in a walk-in primary care clinic, predictors and outcomes. *J Gen Intern Med*. 2011 Jun;26(6):588-94. doi: 10.1007/s11606-010-1620-6. Epub 2011 Jan 25.
39. Chalmer MA, Rasmussen AH; International Headache Genetics Consortium; 23andme Research Team; Kogelman LJA, Olesen J, Hansen TF. Chronic migraine: Genetics or environment? *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1726-36. doi: 10.1111/ene.14724. Epub 2021 Jan 27.
40. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2011-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003963. Epub 2017 Apr 26.
41. Strother LC, Srikiatkachorn A, Supronsinchai W. Targeted Orexin and Hypothalamic Neuropeptides for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):377-90. doi: 10.1007/s13311-017-0602-3
42. Santoro JD, Moon PK, Han M, et al. Early Onset Diffusion Abnormalities in Refractory Headache Disorders. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:898219. doi: 10.3389/fneur.2022.898219

43. Egorova N, Benedetti F, Gollub RL, Kong J. Between placebo and nocebo: Response to control treatment is mediated by amygdala activity and connectivity. *Eur J Pain*. 2020 Mar;24(3):580-92. doi: 10.1002/ejp.1510. Epub 2019 Dec 12.
44. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651-71. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008
45. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al; EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):529-38. doi: 10.1212/WNL.0000000000002918. Epub 2016 Jul 13.
46. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
47. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
48. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology*. 2022 Apr 5;98(14):e1409-e1421. doi: 10.1212/WNL.0000000000200117. Epub 2022 Feb 15.
49. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol*. 2023 Dec;270(12):5692-710. doi: 10.1007/s00415-023-11880-2. Epub 2023 Aug 24.
50. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 [Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
51. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044
52. Aditya S, Rattan A. Advances in CGRP Monoclonal Antibodies as Migraine Therapy: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023 Jan-Mar;11(1):11-8. doi: 10.4103/sjmm.sjmm_95_22. Epub 2023 Jan 14.
53. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Sep 29;341:c4871. doi: 10.1136/bmj.c4871
54. Coppola G, Magis D, Casillo F, et al. Neuromodulation for Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Mar;26(3):267-78. doi: 10.1007/s11916-022-01025-x. Epub 2022 Feb 7.
55. Lloyd JO, Hill B, Murphy M, et al. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis. *J Headache Pain*. 2022 Jun 6;23(1):63. doi: 10.1186/s10194-022-01428-6
56. Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F. Polytherapy for migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S147-50. doi: 10.1007/s10072-012-1060-7
57. Joshi S, Tepper SJ, Lucas S, et al. A narrative review of the importance of pharmacokinetics and drug-drug interactions of preventive therapies in migraine management. *Headache*. 2021 Jun;61(6):838-53. doi: 10.1111/head.14135
58. D'Amico D. Controversies in migraine: monotherapy. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S141-5. doi: 10.1007/s10072-012-1059-0
59. Alex A, Armand CE. Rational Polypharmacy for Migraine. *Pract Neurol*. 2022 May;30-4.
60. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007 Apr;47(4):585-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00760.x
61. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational combination therapy in refractory migraine. *Headache*. 2008 Jun;48(6):805-19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01142.x
62. Ailani J, Blumenfeld AM. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. *Headache*. 2022 Jan;62(1):106-8. doi: 10.1111/head.14244. Epub 2021 Dec 7.
63. Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-65. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21.
64. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022 Feb;42(2):108-18. doi: 10.1177/03331024211053571. Epub 2021 Nov 7.
65. Martelletti P, Edvinsson L, Ashina M. Shaping the future of migraine targeting Calcitonin-Gene-Related-Peptide with the Disease-Modifying Migraine Drugs (DMMDs). *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):60. doi: 10.1186/s10194-019-1009-9
66. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1
67. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7):e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733
68. Luykx J, Mason M, Ferrari MD, Carpay J. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Mar;85(3):283-8. doi: 10.1038/clpt.2008.203. Epub 2008 Nov 5.
69. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(5):470-85. doi: 10.1177/0333102416678382. Epub 2016 Nov 12.
70. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells*. 2022 Dec 29;12(1):143. doi: 10.3390/cells12010143
71. Wang X, Wen D, He Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2022 Sep 8;23(1):105. doi: 10.1186/s10194-022-01472-2
72. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, et al. Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study. *Front Neurol*. 2020 May 28;11:417. doi: 10.3389/fneur.2020.00417
73. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preven-

tive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia*. 2018 Sep;38(10):1611-21. doi: 10.1177/0333102418788347. Epub 2018 Jul 8.

74. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain*. 2023 Feb 16;24(1):9. doi: 10.1186/s10194-023-01539-8

75. Andreou AP, Fuccaro M, Hill B, et al. Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-world analysis. *J Headache Pain*. 2022 Nov 4;23(1):139. doi: 10.1186/s10194-022-01507-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.12.2023/29.02.2024/01.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». 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 Novartis. 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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>

Орлюк Т.А. <https://orcid.org/0009-0004-5288-890X>

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога



Бутранова О.И.¹, Зырянов С.К.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва;

²ГБУ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Хроническая скелетно-мышечная боль (ХСМБ) — одно из наиболее распространенных патологических состояний, ограничивающих физическую активность пациентов и снижающих качество жизни. Обезболивающее и противовоспалительное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) делает их основой фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями, вовлекающими различные отделы опорно-двигательного аппарата. Основная мишень НПВП — циклооксигеназа (ЦОГ) — существует в виде двух основных изоформ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирование каждой из которых приводит к каскаду реакций на уровне клеток и тканей, ведущих к развитию как целевых фармакологических эффектов, так и побочных. Разнообразие химических структур представителей НПВП опосредует различия их фармакодинамических и фармакокинетических параметров и, соответственно, различия в профилях эффективности и безопасности. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, коксибы, продемонстрировали повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, что привело к значимому ограничению их использования. Неселективные ингибиторы ЦОГ не имеют столь выраженных проявлений кардиотоксичности, однако спектр их побочных эффектов чрезвычайно широк. Они имеют дозозависимый характер и свойственны, в первую очередь, системным НПВП. Комбинация системных и топических НПВП позволяет снизить дозу первых и повысить профиль безопасности противовоспалительной терапии. Среди неселективных ингибиторов ЦОГ с удовлетворительным профилем безопасности и высокой противовоспалительной активностью следует отметить группу оксикамов и, в частности, теноксикам, характеризующийся максимальной длительностью действия, что является преимуществом при ведении пациентов с ХСМБ. Данный обзор посвящен вопросам рационального выбора НПВП на основе сравнительных данных фармакодинамики, фармакокинетики и результатов клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; фармакодинамика; фармакокинетика; эффективность; безопасность.

Контакты: Ольга Игоревна Бутранова; butranova-oi@rudn.ru

Для ссылки: Бутранова ОИ, Зырянов СК. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):87–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94

Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective

Butranova O.I.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia

Chronic musculoskeletal pain (CMSP) is one of the most common pathological conditions that limits patients' physical activity and reduces their quality of life. The analgesic and anti-inflammatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) make them the basis of pharmacotherapy for patients with chronic conditions affecting various parts of the musculoskeletal system. The main target of NSAIDs, cyclooxygenase (COX), exists in the form of two main isoforms, COX-1 and COX-2, the inhibition of each of which leads to a cascade of reactions at the cellular and tissue level that can cause both targeted pharmacological effects and side effects. The diversity of the chemical structures of NSAIDs leads to differences in their pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters and correspondingly to differences in their efficacy and safety profile. Selective COX-2 inhibitors, coxibs, have shown an increased risk of cardiovascular side effects, which has led to significant restrictions on their use. Cardiotoxicity is not as pronounced with the non-selective COX inhibitors, but the range of their side effects is extremely wide. These side effects are dose-dependent and are characteristic, first of all, of systemic NSAIDs. The combination of systemic and topical NSAIDs makes it possible to reduce the dose of the former and improve the safety profile of anti-inflammatory therapy. Among the non-selective COX inhibitors with a satisfactory safety profile and high anti-inflammatory activity, the group of oxicams and especially tenoxicam should be emphasised, which are characterised by a maximum duration of action, which is an advantage in the treatment of patients with CMSP. This review addresses the issues of rational selection of NSAIDs based on comparative data on pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical trial results.

Keywords: chronic musculoskeletal pain; pharmacotherapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmacodynamics; pharmacokinetics; efficacy; safety.

Contact: Olga Igorevna Butranova; butranova-oi@rudn.ru

For reference: Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):87–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94

Боль – сигнал организма о развитии патологического процесса – подразделяется на острую и хроническую (ХБ), последняя сохраняется более 3 мес и может становиться самостоятельным патологическим состоянием [1]. ХБ – одна из приоритетных проблем современного здравоохранения [2]. Средний уровень распространенности ХБ в мировой популяции составляет около 30% [3], в России ХБ зарегистрирована у 32% [4]. В структуре ХБ значимую долю занимают пациенты с хронической скелетно-мышечной болью (ХСМБ). В 2019 г. ХСМБ отмечалась у 1,71 млрд человек во всем мире [5], сопровождая абсолютное большинство заболеваний опорно-двигательного аппарата [6]. Устранение ХСМБ является достаточно сложной задачей: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды могут уменьшить ее интенсивность, но долгосрочные перспективы терапии с учетом побочных эффектов указанных групп препаратов остаются предметом дискуссии. Сравнение эффективности селективных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективных ингибиторов не продемонстрировало превосходства первых, при этом опубликованные данные свидетельствуют о недостатках дизайна исследований, в которых оценивалась сравнительная безопасность этих двух групп препаратов [7]. Широкое использование ингибиторов ЦОГ-2 обнаружило существенный рост риска сердечно-сосудистых осложнений, что привело к отзыву с фармацевтического рынка ряда коксибов (в частности, рофекоксиба и вальдекоксиба) [8]. Рациональный выбор группы НПВП и препарата, его оптимальной дозы, частоты и способа применения является актуальным вопросом для практикующего врача, ответ на который можно получить, изучив современные аспекты фармакодинамики и фармакокинетики данной группы, а также результаты релевантных клинических исследований [9, 10].

Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики НПВП как основа эффективности и безопасности противовоспалительной терапии
Фармакодинамика

Простагландины (ПГ) – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся под действием ферментов ЦОГ, – обладают множественными физиологическими и патологическими эффектами. Существуют две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), определяющие скорость и тип образования различных ПГ. Среди всех ПГ наибольшее значение в возникновении чувства боли и усугублении воспалительных реакций имеет простагландин E_2 (ПГ E_2) [11], образование которого происходит при участии трех ферментов: мембраносвязанных синтаз ПГ E_2 типа 1 (мПГЕС-1) и типа 2 (мПГЕС-2) и цитозольной синтазы ПГ E_2 (цПГЕС). Основной фермент, отвечающий за избыток ПГ E_2 во время воспаления, – мПГЕС-1 [12]. ЦОГ-2 и мПГЕС-1 – главные мишени для НПВП [13].

Строение НПВП определяет характер их взаимодействия с ЦОГ [14]. Активный центр ЦОГ – гидрофобный перевернутый L-образный канал (полость), присоединяясь к которому, молекула НПВП блокирует доступ для арахидоновой кислоты [15]. В канале ЦОГ есть так называемые «карманы связывания», каждый из которых способен взаимодействовать с различными частями арахидоновой кислоты. Эти карманы также служат сайтами связывания с различными представителями НПВП [15, 16] и различаются между ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [17]. Связывание с проксимальным, центральным и специальным карманами ЦОГ в случае оксикамов происходит нетипичным для остальных НПВП образом: они используют молекулы воды с водородными связями для установления полярных контактов, а также могут связываться с особым дополнительным каналом [17]. Все современные оксикамы содержат ароматический гетероциклический заместитель в 3-карбоксамидном положении, что обуславливает большее сродство к сайтам связывания ЦОГ и усиливает противовоспалительную активность [13].

Ингибирование мПГЕС-1 – особое свойство оксикамов [18], сулиндака и ряда новых молекул, часть которых разрабатываются именно на основе типичной для оксикамов структуры [13, 19]. Механизм действия НПВП и сайты их связывания с ЦОГ представлены на рис. 1.

Эффективность подавления ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2 под действием НПВП оценивают *in vitro*, используя значения PK_{50} (концентрация НПВП, ингибирующая 50% активности фермента), на основе чего традиционно выделяют ЦОГ-2 селективные и неселективные препараты. Коэффициент ингибирования – отношение PK_{50} ЦОГ-1 к PK_{50} ЦОГ-2; при величине, близкой к 1, препарат расценивается как неселективный, значительно превосходящей 1 – как ЦОГ-2 селективный [14]. Рис. 2 демонстрирует сравнительные величины PK_{50} ЦОГ-1 / PK_{50} ЦОГ-2 для основных НПВП.

Оценка степени селективности в отношении ЦОГ-2 сегодня уже не является единственным критерием риска возникновения типичных для НПВП побочных эффектов; многие авторы указывают на способность препаратов повреждать митохондрии и вызывать перекисное окисление липидов [14, 20], а также на дозу как на наиболее значимые факторы риска токсичности НПВП. Селективность к ЦОГ-2 обычно оценивают исходя из величины PK_{50} , при этом реальные дозы НПВП подавляют продукцию ПГ более чем на 60–80% [14]. Рофекоксиб в дозе 12,5 мг один раз в сутки ингибирует ЦОГ-2 на 65–70%, а ЦОГ-1 на 10–15%; дикофенак (50 мг/сут) – на 90–100 и 50% соответственно, мелоксикам (15 мг/сут) – на 70–80 и 50–60% соответственно [21]. Объективная оценка эффективности и безопасности ингибиторов ЦОГ должна учитывать не только ингибирование изоформ ЦОГ, но и сравнительные фармакокинетические параметры препаратов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика НПВП зависит как от их структуры, так и от пути введения. Общая черта группы – высокая биодоступность при приеме внутрь – связана с преимущественной липофильностью большинства препаратов. Степень липофильности определяет не только всасывание и распределение НПВП, но и параметры их безопасности. Высоколипofilные НПВП легко проходят через мембрану, повреждая митохондрии, что характерно для коксибов [22] и диклофенака [23]. Показана следующая градация возрастания липофильности: теноксикам < мелоксикам < пироксикам < рофекоксиб < фирококсиб < валдекоксиб < эторикоксиб < цимикоксиб < робенакоксиб < целекоксиб [24]. Высокая липофильность – основа нейротоксичности высоких доз ибупрофена, диклофенака, напроксена, мефенамовой кислоты [25]. Высоколипofilные НПВП со слабокислотными свойствами могут накапливаться в слизистой оболочке желудка с последующим проникновением в митохондрии, что нарушает жизнедеятельность клеток [26]. Оксикамы (менее липофильные соединения с малым размером молекулы) не накапливаются в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что делает минимальными риски на фоне их применения, в том числе длительного.

Кажущийся объем распределения НПВП, как правило, очень низок и составляет около 0,2 л/кг (препараты на 95–99% связаны с альбумином), что ограничивает проникновение молекул препаратов во внутриклеточные пространства. В синовиальных тканях НПВП формируют высокие концентрации, так как здесь есть развитая микроциркуляторная сеть [27]. Все НПВП достаточно интенсивно метаболизируются в печени под действием ферментов системы цитохрома P450. Карбоксилатсодержащие НПВП быстро выводятся вследствие конъюгации с глюкуроновой кислотой или с сульфатами. В итоге большинство НПВП имеют относительно короткий период полувыведения, что нежелательно для терапии пациентов с ХСМБ [13]. Особенности строения оксикамов обеспечивают наиболее длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) среди всех НПВП [26] (рис. 3), что оптимально для терапии ХСМБ.

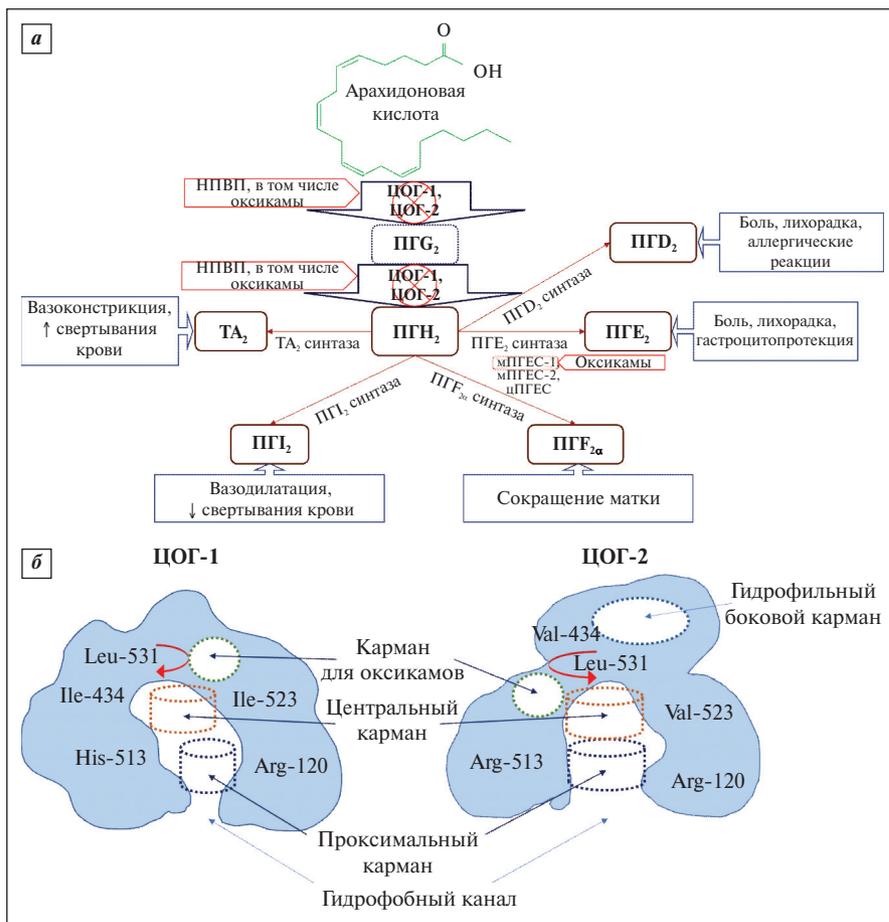


Рис. 1. Механизм действия НПВП (а) и строение сайтов связывания НПВП с ЦОГ (б)
Fig. 1. The mechanism of action of NSAIDs (а) and the structure of the binding sites of NSAIDs with COX (б)

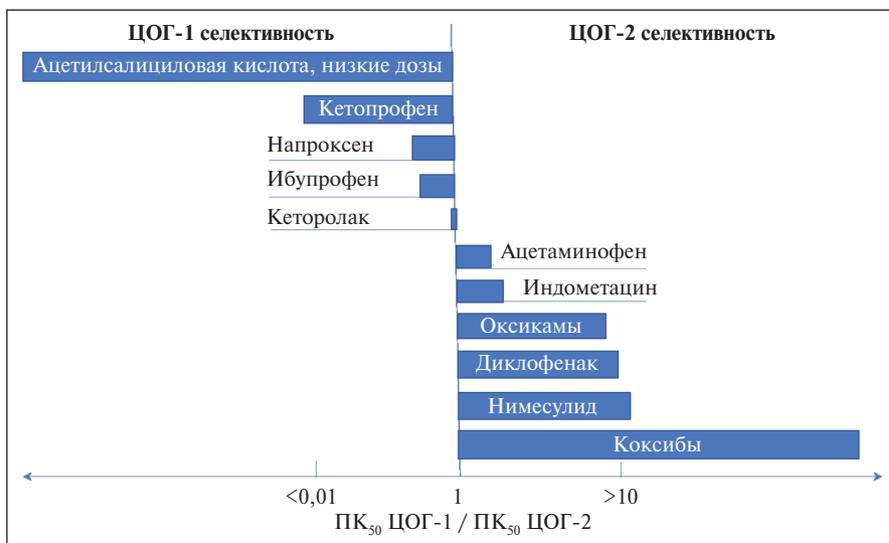


Рис. 2. Сравнительная селективность НПВП по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на основе данных коэффициента ингибирования ($PK_{50} \text{ COX-1} / PK_{50} \text{ COX-2}$)
Fig. 2. Comparative selectivity of NSAIDs with respect to COX-1 and COX-2 based on inhibition coefficient data ($IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$, where IC – inhibitory concentration)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

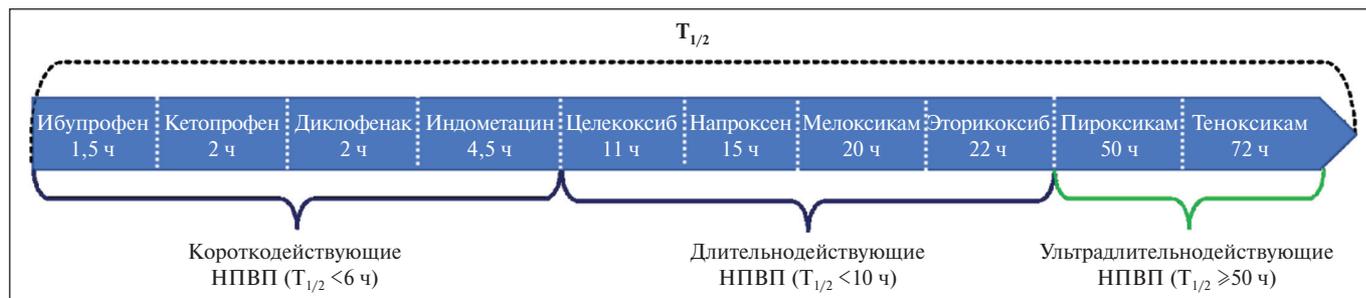


Рис. 3. Средний период полувыведения НПВП
 Fig. 3. Average half-life of NSAIDs

Выводятся НПВП преимущественно почками. Выраженная патология почек является противопоказанием для приема НПВП. Длительный прием напроксена, фенпрофена, ибупрофена, целекоксиба и диклофенака может сопровождаться развитием тубулоинтерстициального нефрита [28]. Его механизм изучен для целекоксиба: стабильное угнетение образования ПГ на протяжении 20 нед способствовало истончению базальной мембраны почечных клубочков, уменьшению диаметра щелевых пор, снижению плотности подоцитов и увеличению мезангиума [29].

Почки – значимая мишень для НПВП и с точки зрения развития сердечно-сосудистых побочных эффектов. Обе изоформы ЦОГ присутствуют в почках, и выключение их функции дает абсолютно противоположные эффекты: ингибирование ЦОГ-1 – усиление натрийуреза, снижение артериального давления, ингибирование ЦОГ-2 – снижение кровотока в мозговом веществе почки, задержку натрия и воды, усиление прессорных эффектов ангиотензина II, повышение давления, что приводит к риску кардиотоксичности (рис. 4) [28, 30]. Умеренно селективные в отношении ЦОГ-2 препараты, такие как оксикамы, не оказывают описанного отрицательного воздействия на уровне почек и, соответственно, не имеют типичного для коксибов профиля кардиотоксичности.

Фармакодинамические и фармакокинетические данные представляют собой базис понимания различий эффективности и безопасности НПВП, объективная же картина может быть получена при анализе данных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Эффективность и безопасность НПВП в клинической практике

НПВП – центральная группа препаратов для лечения ХСМБ при различных хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Эффективность и безопасность НПВП зависят от пути введения. Данные метаанализов свидетельствуют о не меньшей эффективности топических НПВП в сравнении с системными [31]. Международные клинические рекомендации по ведению пациентов

с ХСМБ отдают предпочтение именно топическим НПВП как препаратам выбора в случае легкого/среднетяжелого течения (Международное общество исследования остеоартроза, 2019 г. [32], Американская академия хирургов-ортопедов, 2022 г. [33], Малайзия, 2023 г. [34], Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата, 2019 г. [35]). Топические НПВП при скелетно-мышечной боли сравнимы по эффективности с пероральными и превосходят их в отношении безопасности [36].

Наиболее распространенными топическими НПВП являются диклофенак и ибупрофен [36]. Их обезболивающий эффект весьма выражен, однако долгосрочный прогноз применения не всегда оптимален с позиции улучшения функционального статуса пациента с хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата. Результаты сетевого метаанализа 27 РКИ продемонстрировали, что именно НПВП оксикамового ряда имели вероятность наилучшего лечения остеоартрита среди топических НПВП (Surface Under the Cumulative RAnking curve, SUCRA, – 95,6%), далее следовали ибупрофен в форме крема (SUCRA – 84,4%) и диклофенак в форме пластыря (SUCRA – 72,6) [37].

Идеальный НПВП для местного применения должен иметь низкую молекулярную массу (<500 Да), быть эффективным и быть одновременно гидрофильным и гидрофобным [36]. Этому требованию отвечают представители оксикамов, в частности теноксикам. Теноксикам является слабой кислотой, его растворимость зависит от pH и он способен проникать через мембраны на высоком уровне [38]. В настоящее время теноксикам является одним из наиболее перспективных топических НПВП [39–41].

Рассматривая терапевтические подходы к ведению пациентов с заболеваниями, сопровождающимися ХСМБ, необходимо остановиться на комбинации системного и местного НПВП [42]. Данный подход в современных рекомендациях [32–36] показан в случаях более тяжелого течения и отсутствия ответа на монотерапию топическими препаратами. Он объединяет преимущества обоих путей

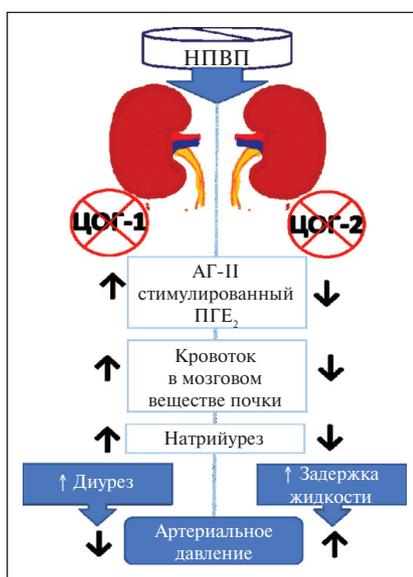


Рис. 4. Каскад событий, инициируемых ингибиторами ЦОГ в почках
 Fig. 4. Cascade of events triggered by COX inhibitors in the kidneys

введения. Начало действия топических НПВП достигается быстрее в среднем на 12,7 мин ($p < 0,05$) по сравнению с пероральными, а длительность обезболивающего эффекта выше при применении системных НПВП в среднем на 3 ч ($p < 0,05$) [43]; быстрый старт и длительное поддержание обезболивающего эффекта обеспечивают максимальную клиническую эффективность терапии ХСМБ. Среди доступных системных НПВП большинство представлены формами для приема внутрь, инъекционные НПВП представлены преимущественно кеторолаком, диклофенаком, ибупрофеном, мелоксикамом, теноксикамом. Гидрофильные свойства теноксикама делают возможным его внутрисуставное и субакромиальное введение, обеспечивающее анальгетический, противовоспалительный и хондропротекторный эффекты, а также препятствующее формированию спаек после операций [44]. Липофильные НПВП, несмотря на наличие инъекционных форм, не являются рациональным выбором для внутрисуставного введения, так как входящие в их состав растворители оказывают раздражающее воздействие на ткани сустава [45]. Применение системных НПВП всегда сопровождается более высокой частотой побочных эффектов. Рекомендуется минимизировать сроки их использования и параллельно назначать гастроцитопротекторы и антисекреторные средства, что вносит вклад в явление полипрагмазии, в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста [46]. Топические НПВП можно длительно использовать без риска развития системных токсических эффектов, при этом приверженность пациентов терапии значительно выше в случае минимальной частоты использования местного препарата (1–2 раза в сутки). Возможности контроля ХСМБ в клинической практике в настоящее время расширены благодаря появлению новой топической формы теноксикама – геля (Артоксан гель для наружного применения 1%). Его однократная аппликация обеспечивает эффективный противовоспалительный эффект в течение суток [47].

Комбинированный подход в ведении пациентов с ХСМБ позволяет снизить дозу системного НПВП [36], что значительно повышает безопасность фармакотерапии (токсические эффекты НПВП дозозависимы). Вопрос безопасности применения НПВП особенно актуален при ведении пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения. Метаанализ восьми РКИ (2096 пациентов с остеоартритом) ожидаемо обнаружил, что побочные эффекты со стороны ЖКТ значимо чаще встречались при приеме НПВП внутрь [отношение шансов (ОШ) 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,56; $p = 0,0001$], а топические НПВП в 5 раз чаще вызывали побочные эффекты со стороны кожных структур (ОШ 5,22; 95% ДИ 2,01–13,56; $p = 0,0007$) [30]. В метаанализе 192 исследований (1 028 29 пациентов) частота возникновения любого побочного эффекта у пациентов с остеоартритом (коленного или тазобедренного сустава) при приеме опиоидов составила 89,5%, пероральных НПВП – 29,8%, топических НПВП – 0% [48]. Связь различных НПВП с серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) иллюстрируют исследования национальных баз данных фармаконадзора. Во Франции максимальная частота серьезных НЛР была зарегистрирована для кетопрофена (0,78 случая на миллион определенных суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52) и напроксен (0,50). Для оксикамов частота

серьезных НЛР составила менее 0,5 [49]. В Таиланде исследование НЛР, связанных с НПВП, обнаружило, что наибольшая частота приходилась на ибупрофен (38,5%), диклофенак (23,7%) и напроксен (8,3%). Наименьшая частота НЛР и отсутствие серьезных реакций были выявлены для этодолака, набуметона, сулиндака, кетопрофена, флурбипрофена и теноксикама [50]. По российским данным, наибольшее число НЛР среди НПВП связано с парацетамолом (19,7%), метамизолом (11,1%), ибупрофеном (10,2%), ацетилсалициловой кислотой (10,1%) и кеторолаком (6,7%) [51]. Среди всех препаратов, связанных с развитием анафилаксии, в Российской Федерации ингибиторы ЦОГ занимали третье место (10,1%), из них чаще всего причиной являлись парацетамол (21,1%), метамизол (20,7%) и ибупрофен (15,1%), наименьшая частота отмечалась для оксикамов (мелоксикам – 1,3%, лорноксикам – 0,9%) и нимесулида (0,4%), случаев анафилаксии, связанной с применением теноксикама, зарегистрировано не было [52].

Гастротоксичность НПВП – один из наиболее типичных побочных эффектов данной группы препаратов. Метаанализ 280 исследований НПВП в сравнении с плацебо (124 513 участников, 68 342 человеко-года) и 474 исследований одного НПВП в сравнении с другим (229 296 участников, 165 456 человеко-лет) обнаружил, что риск реакций со стороны ЖКТ был максимален для напроксена (отношение частот развития 4,22; 95% ДИ 2,71–6,56; $p < 0,0001$) и ибупрофена (3,97; 95% ДИ 2,22–7,10; $p < 0,0001$), диклофенак и коксибы обнаружили близкие риски (1,89; 95% ДИ 1,16–3,09; $p = 0,0106$ против 1,81; 95% ДИ 1,17–2,81; $p = 0,0070$) [53]. Один из основных факторов риска гастротоксичности НПВП – пожилой и старческий возраст [26]. В популяции пациентов 65 лет и старше основными НПВП, вовлеченными в серьезные НЛР со стороны ЖКТ, были ибупрофен и диклофенак, в ряде случаев – эторикоксиб [54].

В метаанализе 18 РКИ (45 705 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом) наибольшая частота гепатотоксических реакций была выявлена для диклофенака, целекоксиба и эторикоксиба [55]. Диклофенак был наиболее частой причиной лекарственного поражения печени среди препаратов всех групп в Египте (41,3%), наименьшая частота среди всех препаратов (не только НПВП) была характерна для теноксикама (1,3%) [56]. В США диклофенак определен как причина 53,3% случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности [57].

Нефротоксичность считается типичным побочным эффектом НПВП, тем не менее анализ безопасности их длительного применения у пациентов с анкилозирующим спондилитом (оценка в сроки от 6 мес до 10 лет, $n = 1280$) не выявил связи между приемом препаратов и нарушением функций почек [58]. Противоположный результат был продемонстрирован в другом исследовании (Китай, период с 2008 по 2017 г., $n = 1\,982\,488$) [59], обнаружившем, что прием НПВП был связан со значительно более высоким риском снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин на $1,73\text{ м}^2$ [отношение рисков (ОР) 1,71; 95% ДИ 1,67–1,75] и риском снижения рСКФ $\geq 30\%$ (ОР 1,93; 95% ДИ 1,89–1,96) по сравнению с отсутствием приема препарата. Наиболее высокий риск снижения функции почек продемонстрировал эторикоксиб (ОР рСКФ < 60 мл/мин на $1,73\text{ м}^2$ – 3,12; 95% ДИ 2,69–3,62; ОР рСКФ $\geq 30\%$ – 3,11; 95% ДИ 2,78–3,48) [59].

Кардиотоксичность НПВП дозозависима и связана с повреждением митохондрий [60]. Высокая доза вызывает сдвиг метаболического профиля арахидоновой кислоты в сторону кардиотоксичности: увеличивается концентрация кардиотоксичной 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты и снижается концентрация кардиопротекторных эпоксиэйкозатриеновых кислот [61]. Важно применять НПВП, эффективные в низких дозах, не провоцирующие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Для большинства НПВП существует достаточно широкий диапазон терапевтических доз, в итоге на практике и врач, и пациент чаще выбирают максимальные дозы. Например, суточная доза ибупрофена варьирует от 1200 до 3200 мг, целекоксиба — от 200 до 400 мг, диклофенака — от 75 до 150 мг. Наименьший диапазон суточных доз отмечается для оксикамов: мелоксикам — от 7,5 до 15 мг, теноксикам — от 10 до 20 мг. Дозозависимость кардиотоксических реакций НПВП подтверждают и результаты байесовского метаанализа данных 446 763 человек, в том числе 61 460 с острым инфарктом миокарда. Наибольшие риски были отмечены для диклофенака, напроксена, рофекоксиба — вероятность повышения риска острого инфаркта миокарда (апостериорная вероятность ОШ >1,0) для всех составила 99%, ибупрофена — 97% и целекоксиба — 92% [62]. Кардиотоксичность коксибов связана с их строением: диарилловый гетероциклический каркас и определенная форма (похожая на бабочку) [63]. Высокое сродство коксибов к ЦОГ-2 приводит к выраженному снижению уровня простаглицина (ингибитор агрегации тромбоцитов, вазодилататор), в итоге нарушается баланс между тромбоксаном и ПГ₂. Доминирование тромбоксана приводит к усиленной агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации гладких мышц, что вносит вклад в развитие кардиотоксичности, в особенности на фоне длительного применения [63]. Использование неселективных НПВП не сопровождается подобным сдвигом, так как блокируются одновременно ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и в итоге снижаются одновременно уровни и тромбоксана, и ПГ₂. Вклад в кардиотоксичность коксибов вносит и их действие на уровне почек (см. рис. 4), а также способность усиливать эффекты тканевого фактора, провоцирующего атеросклеротические изменения в сосудах [63].

Воздействие НПВП на мишени, отличные от ЦОГ, и возможность реализовывать ряд дополнительных эффектов должны рассматриваться как потенциальные факторы

рационального выбора препарата для длительной терапии заболеваний, сопровождающихся ХСМБ [64]. Ценный дополнительный эффект НПВП — улучшение метаболизма хрящевой ткани [65]. Лидирующая позиция теноксикама среди НПВП для внутрисуставного введения подтверждается в большом числе РКИ [66]. Улучшение состояния хрящевой и суставной тканей также может быть связано с наличием у НПВП антиоксидантного эффекта, характерного для производных арилпропионовой кислоты, флуфенаминовой кислоты, диклофенака, нифлумовой кислоты, нимесулида, индол- и пиррол-содержащих НПВП, индометацина и оксикамов [67]. Высокая способность теноксикама в форме геля проникать через дерму и формировать эффективные концентрации в очаге воспаления сопровождается антиоксидантным эффектом и может способствовать достижению максимального контроля над ХСМБ.

Заключение

Цель фармакотерапии заболеваний, сопровождающихся ХСМБ, — обеспечение долгосрочного противовоспалительного и анальгетического эффектов на фоне минимального риска развития побочных эффектов и улучшения функции опорно-двигательного аппарата. Современные данные свидетельствуют о сравнительно низкой частоте развития НЛР и минимальном риске серьезных НЛР при применении препаратов группы оксикамов. Теноксикам — представитель оксикамов с максимальной длительностью действия, применяемый как системно (энтерально и парентерально), так и местно. Доступность разнообразных лекарственных форм позволяет использовать теноксикам в комбинированной терапии пациентов с ХСМБ (сочетание топических и системных НПВП). Применение одного и того же НПВП в топической и системной формах может способствовать эффективному устранению симптомов на фоне снижения рисков развития токсических реакций, что открывает новые возможности для улучшения контроля над многими хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися ХСМБ. Повышение осведомленности врачей о необходимости более широкого применения топических НПВП и их комбинации с системными препаратами является актуальной для здравоохранения задачей, решение которой позволит оптимизировать ведение пациентов с ХСМБ в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sovaila S, Purcarea A, Neculau A. Chronic pain, a narrative review for the internist in 2024. *Rom J Intern Med.* 2023 Dec 28. doi: 10.2478/rjim-2023-0035
2. Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, et al. Not All Pain is Created Equal: Basic Definitions and Diagnostic Work-Up. *Pain Ther.* 2020 Dec;9(Suppl 1):1-15. doi: 10.1007/s40122-020-00217-w
3. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet.* 2021;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
4. Медведева ЛА, Загорюлько ОИ. Результаты анализа обращений пациентов и их финансирования в Клинике изучения и лечения боли за последнее десятилетие. *Российский журнал боли.* 2022;20(4):45-50. doi: 10.17116/pain20222004145 [Medvedeva LA, Zagorulko OI. Analysis of patient requests and their financing at the Clinic for the Study and Treatment of Pain over the past decade. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2022;20(4):45-50. doi: 10.17116/pain20222004145 (In Russ.)].
5. Musculoskeletal health. Published 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (accessed 22.01.2024).
6. Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609
7. Stiller CO, Hjendahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med.* 2022;292(4):557-74. doi: 10.1111/joim.13505
8. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, et al. Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Jul 3;15(7):827. doi: 10.3390/ph15070827
9. Babatunde OO, Jordan JL, van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic

- overview of current evidence. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621
10. Bonanni R, Gino Grillo S, Cariati I, et al. Osteosarcopenia and Pain: Do We Have a Way Out? *Biomedicines*. 2023 Apr 26;11(5):1285. doi: 10.3390/biomedicines11051285
11. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11):9647. doi: 10.3390/ijms24119647
12. Mahesh G, Anil Kumar K, Reddanna P. Overview on the Discovery and Development of Anti-Inflammatory Drugs: Should the Focus Be on Synthesis or Degradation of PGE2? *J Inflamm Res*. 2021 Feb 3;14:253-63. doi: 10.2147/JIR.S278514
13. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
14. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
15. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500-14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6.
16. Rouzer CA, Marnett LJ. Structural and Chemical Biology of the Interaction of Cyclooxygenase with Substrates and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Chem Rev*. 2020 Aug 12;120(15):7592-641. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00215. Epub 2020 Jul 1.
17. Bello-Vargas E, Leyva-Peralta MA, Gomez-Sandoval Z, et al. A Computational Method for the Binding Mode Prediction of COX-1 and COX-2 Inhibitors: Analyzing the Union of Coxibs, Oxycams, Propionic and Acetic Acids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Dec 4;16(12):1688. doi: 10.3390/ph16121688
18. Wang J, Limburg D, Carter J, et al. Selective inducible microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxycam template. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010 Mar 1;20(5):1604-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.060. Epub 2010 Jan 25.
19. Zhang YY, Yao YD, Luo JF, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and its inhibitors: Molecular mechanisms and therapeutic significance. *Pharmacol Res*. 2022 Jan;175:105977. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105977. Epub 2021 Nov 17.
20. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):107-11. doi: 10.3164/jcbn.10-79. Epub 2011 Feb 26.
21. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160
22. Syed M, Skonberg C, Hansen SH. Mitochondrial toxicity of selective COX-2 inhibitors via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria. *Toxicol In Vitro*. 2016 Apr;32:26-40. doi: 10.1016/j.tiv.2015.12.003. Epub 2015 Dec 9.
23. Ghosh R, Goswami SK, Feitoza LFBB, et al. Diclofenac induces proteasome and mitochondrial dysfunction in murine cardiomyocytes and hearts. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:923-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.233. Epub 2016 Aug 13.
24. Starek M, Plenis A, Zagrobelna M, Dabrowska M. Assessment of Lipophilicity Descriptors of Selected NSAIDs Obtained at Different TLC Stationary Phases. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 24;13(4):440. doi: 10.3390/pharmaceutics13040440
25. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med*. 2011 Jul 6;3:39-48. doi: 10.2147/OAEM.S22795
26. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9. Epub 2019 Nov 8.
27. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Apr;31(4):458-66. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005. Epub 2022 Nov 19.
28. Drozdal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00817. doi: 10.1002/prp2.817
29. Nasrallah R, Robertson SJ, Karsh J, Hebert RL. Celecoxib modifies glomerular basement membrane, mesangium and podocytes in OVE26 mice, but ibuprofen is more detrimental. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Jun;124(11):685-94. doi: 10.1042/CS20120543
30. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(1):61-9. doi: 10.1172/JCI14752. Erratum in: *J Clin Invest*. 2002 Aug;110(3):419.
31. Wang Y, Fan M, Wang H, et al. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30354. doi: 10.1097/MD.00000000000030354
32. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
33. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233
34. Lee JK, Abbas AA, Cheah TE, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation. *J Orthop Res*. 2023 Sep;41(9):1916-24. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26.
35. Bruyere O, Honvo G, Veronesi 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.
36. Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *J Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544
37. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-50. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
38. Maggi L, Friuli V, Bruni G, et al. Hybrid Nanocomposites of Tenoxicam: Layered Double Hydroxides (LDHs) vs. Hydroxyapatite (HAP) Inorganic Carriers. *Molecules*. 2023 May 11;28(10):4035. doi: 10.3390/molecules28104035
39. Elkomy MH, El Menshawe SF, Eid HM, Ali AM. Development of a nanogel formulation for transdermal delivery of tenoxicam: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach for quantitative prediction of skin absorption. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017 Apr;43(4):531-44. doi: 10.1080/03639045.2016.1268153. Epub 2016 Dec 20.
40. Osman SK, Yassin TM, Abdelzaher A, et al. Self-assembling Organogels Loaded with Tenoxicam for Local Intensive Pain and Inflammation Cure: *In Vitro* and *In Vivo* Correlation. *AAPS PharmSciTech*. 2024 Jan 23;25(1):18. doi: 10.1208/s12249-024-02742-9
41. Bawazeer S, El-Telbany DFA, Al-Sawahli MM, et al. Effect of nanostructured lipid carriers on transdermal delivery of tenoxicam in irradiated rats. *Drug Deliv*. 2020 Dec;27(1):1218-30. doi: 10.1080/10717544.2020.1803448
42. Sethi V, Van der Laan L, Gupta S, Piroos KC. Perspectives of Healthcare Professionals Towards Combination Use of Oral Paracetamol and Topical Non-Steroidal Inflammatory Drugs in Managing Mild-to-Moderate Pain for Osteoarthritis in a Clinical Setting: An Exploratory Study. *J Pain Res*. 2022 Aug 6;15:2263-72. doi: 10.2147/JPR.S373382
43. Dimassi AI, Rahal MK, Iskandarani MM, BouRaad EP. Is there any role for topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of mild to moderate musculoskeletal pain

- in a Lebanese community pharmacy? *Springerplus*. 2016 Aug 2;5(1):1236. doi: 10.1186/s40064-016-2918-6
44. Cift H, Özkan FÜ, Seker A, et al. Subacromial Tenoxicam Injection in the Treatment of Impingement Syndrome. *Orthop J Sports Med*. 2014 Dec 1;2(3 Suppl):2325967114S00199. doi: 10.1177/2325967114S00199
45. Bayramoglu Z, Yavuz GY, Keskinruzgar A, et al. Does intra-articular injection of tenoxicam after arthrocentesis heal outcomes of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023 Mar 8;23(1):131. doi: 10.1186/s12903-023-02852-z
46. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):131-4. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039
47. Goindi S, Narula M, Kalra A. Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatment of Arthritis. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Jun;17(3):597-606. doi: 10.1208/s12249-015-0383-0. Epub 2015 Aug 19.
48. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321
49. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des Centres ROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. Epub 2011 Sep 20.
50. Sonsupap C, Pokhakul P, Kariya T, et al. Characteristics of adverse drug reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional study. *Nagoya J Med Sci*. 2023 Nov;85(4):668-81. doi: 10.18999/nagjms.85.4.668
51. Сыраева ГИ, Колбин АС, Мишинова СА, Каляпин АА. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):19-30. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-19-30
- [Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA. Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):19-30. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-19-30 (In Russ.)].
52. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al. Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan 9;17(1):90. doi: 10.3390/ph17010090
53. 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 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
54. Monteiro C, Silvestre S, Duarte AP, Alves G. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 16;19(6):3541. doi: 10.3390/ijerph19063541
55. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol*. 2018 Jan 15;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623
56. Alhaddad O, Elsabaawy M, Abdelsameea E, et al. Presentations, Causes and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in Egypt. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10(1):5124. doi: 10.1038/s41598-020-61872-9
57. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):603-9. doi: 10.1111/liv.13032. Epub 2015 Dec 15.
58. Koo BS, Hwang S, Park SY, et al. The relationship between long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and kidney function in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis*. 2023 Apr 1;30(2):126-32. doi: 10.4078/jrd.2023.0006. Epub 2023 Mar 17.
59. Wan EYF, Yu EYT, Chan L, et al. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Jun;16(6):898-907. doi: 10.2215/CJN.18501120. Epub 2021 Apr 28.
60. Pereira-Leite C, Figueiredo M, Burdach K, et al. Unraveling the Role of Drug-Lipid Interactions in NSAIDs-Induced Cardiotoxicity. *Membranes (Basel)*. 2020 Dec 29;11(1):24. doi: 10.3390/membranes11010024
61. Ahmed SA, Al-Lawati H, Jamali F. Dose-dependency of the cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2019 Oct;27(5):903-10. doi: 10.1007/s10787-019-00621-5. Epub 2019 Jul 29.
62. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909
63. Arora M, Choudhary S, Singh PK, et al. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci*. 2020 Jun 15;251:117631. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117631. Epub 2020 Apr 3.
64. Helmy HS, El-Sahar AE, Sayed RH, et al. Therapeutic effects of lornoxicam-loaded nanomicellar formula in experimental models of rheumatoid arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2017 Sep 22;12:7015-23. doi: 10.2147/IJN.S147738
65. Manicourt DH, Druetz-Van Egeren A, Haazen L, Nagant de Deuxchaisnes C. Effects of tenoxicam and aspirin on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 1994 Dec;113(4):1113-20. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb17111.x
66. Selig DJ, Kress AT, Horton IM, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of intra-articular non-steroidal anti-inflammatory drug injections for the treatment of osteoarthritis: A narrative review. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Aug;47(8):1122-33. doi: 10.1111/jcpt.13669. Epub 2022 May 3.
67. Laube M, Knies T, Pietzsch J. Development of Antioxidant COX-2 Inhibitors as Radioprotective Agents for Radiation Therapy-A Hypothesis-Driven Review. *Antioxidants (Basel)*. 2016 Apr 19;5(2):14. doi: 10.3390/antiox520014

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2024/06.03.2024/07.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ОРНЕЙ». 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 Orney. 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.

Бутранова О.И. <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Зыряннов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов



Парфенов В.А., Гришина Д.А., Тюрина А.Ю.

Кафедра 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
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее частое дегенеративное заболевание головного мозга, вызывающее развитие деменции. БА является первой по частоте причиной инвалидности в структуре связанных с возрастом заболеваний. Диагноз БА основывается на клинических данных и подтверждается наличием положительных биологических маркеров заболевания, отражающих патологическое образование бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявляет при БА атрофию головного мозга и позволяет исключить другие заболевания. Психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента с БА, рекомендуется когнитивный тренинг в сочетании с регулярной физической активностью. В качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции пациентов с БА, используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и блокатор глутаматных рецепторов мемантин. При дисфагии у пациентов с БА применяются диспергируемые формы бета-амилоида с помощью пассивной иммунизации. К сожалению, в нашей стране БА редко диагностируется, врачи недостаточно осведомлены о диагностике и современных методах терапии БА. Многие пациенты с БА наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания и не получают эффективную терапию. Представлено клиническое наблюдение пациента с БА с ранним дебютом, отражающее типичные ошибки при ведении пациентов. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Альцгеймера с ранним дебютом; мемантин; Меморитаб; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; биологические маркеры болезни Альцгеймера; антиамилоидная терапия.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):95–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management

Parfenov V.A., Grishina D.A., Tyurina A.Yu.

*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*

Alzheimer's disease (AD) is the most common degenerative disease of the brain leading to dementia. AD is the most common cause of disability among age-related diseases. The diagnosis of AD is based on clinical findings and is confirmed by the presence of positive biological markers of the disease, which reflect the pathological formation of beta-amyloid and tau protein in the brain. Magnetic resonance imaging of the brain shows brain atrophy in AD and helps to rule out other diseases. Psychosocial and behavioral approaches form the basis for the treatment of patients with AD; cognitive training in combination with regular physical exercise is recommended. Acetylcholinesterase inhibitors and the glutamate receptor blocker memantine are used as drugs that improve the cognitive functions of patients with AD. Dispersible forms of memantine are used to treat dysphagia in patients with AD. The efficacy and safety of pathogenetic therapy aimed at eliminating cerebral beta-amyloid by passive immunization is under discussion. Unfortunately, AD is rarely diagnosed in our country; doctors are not sufficiently informed about the diagnosis and modern treatment methods of AD. Many AD patients are observed with the misdiagnosis of chronic cerebrovascular disease and do not receive effective therapy. A clinical observation of a patient with early-onset AD is presented, reflecting typical errors in patient management. Issues for optimizing the management of AD patients are discussed.

Keywords: Alzheimer's disease; early-onset Alzheimer's disease; memantine; Memorytab; acetylcholinesterase inhibitors; biological markers of Alzheimer's disease; anti-amyloid therapy.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):95–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, которое развивается постепенно и проявляется прогрессирующими нарушениями когнитивных функций (КФ) и поведения, приводящими к деменции, она – первая по частоте причина инвалидности в структуре связанных с возрастом заболеваний [1, 2]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан план действий в отношении когнитивных нарушений (КН), в котором значительная часть посвящена ранней диагностике и оптимальному ведению пациентов с БА [3].

В настоящее время для точной диагностики БА предложены и начинают использоваться в нашей стране биологические маркеры заболевания, отражающие патологическое образование бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге, которое отмечается даже на ранней и бессимптомной стадиях заболевания [2, 4, 5].

Диагностика

Диагноз БА основывается на наличии постепенного развития и непрерывного прогрессирования когнитивных и нервно-психических нарушений, исключении выраженного цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, дефицита витамина В₁₂, депрессии и других заболеваний, проявляющихся КН [2, 6, 7]. Оценка КФ составляет основу обследования пациента с подозрением на БА, она позволяет выявить наличие КН и определить их выраженность. Неврологическое обследование, помимо расстройств высших психических функций, на ранних стадиях БА обычно не обнаруживает нарушений, за исключением anosmia, поэтому оно направ-

лено на исключение других возможных заболеваний, проявляющихся КН.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) или, если есть противопоказания к МРТ, компьютерная томография (КТ) головного мозга выявляет атрофические изменения в височной доле, которые обычно преобладают в медиальных отделах (в гиппокампе), а также в теменной и лобной долях, и позволяет исключить многие другие болезни (ЦВЗ, опухоль и др.), проявляющиеся КН [2, 6]. МРТ головного мозга с определением размеров гиппокампа используется для наблюдения пациентов в динамике с целью оценки прогрессирования атрофического процесса при БА.

В настоящее время для точной диагностики БА используются биологические маркеры (биомаркеры), позволяющие поставить диагноз на всех стадиях заболевания, включая бессимптомную [2, 4, 5]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень Aβ₄₂, рост соотношения Aβ₄₀/Aβ₄₂) и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет установить БА при нетипичном проявлении [8].

Диагноз БА на основании положительных биомаркеров по точности приближается к патологоанатомическому диагнозу, он позволяет провести дифференциальную диагностику с другими нейродегенеративными заболеваниями головного мозга [4, 5]. Применение биомаркеров позволяет поставить диагноз на бессимптомной стадии или изменить его даже в случае типичной клинической картины БА (см. таблицу).

Лечение

В настоящее время не существует эффективной терапии БА, психосоциальные и поведенческие направления составляют основу ведения пациента, следует начинать использовать их как можно раньше и продолжать на протяжении всей оставшейся жизни [2, 8, 9]. Пациентов надо стимулировать к активной бытовой и социальной активности, избегать их преждевременной и длительной госпитализации. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, таких как встречи с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом.

Диагностика БА в зависимости от результатов исследования биомаркеров в ЦСЖ при наличии и разной степени КН (по [5], с изменениями)

Diagnosis of AD depending on the results of the examination of biomarkers in the cerebrospinal fluid in the presence and varying degrees of cognitive impairment (according to [5], with modifications)

Результаты исследования биомаркеров	Отсутствие КН	УКН	Деменция
A–T–(N)–	Норма (нет данных, свидетельствующих о БА)	УКН без связи с БА	Деменция без связи с БА
A+T–(N)–	Бессимптомные альцгеймеровские патологические изменения	УКН с альцгеймеровскими патологическими изменениями	Деменция с альцгеймеровскими патологическими изменениями
A+T+(N)–, A+T+(N)+	БА, продромальная стадия	УКН вследствие БА	Деменция вследствие БА
A+T–(N)+	Бессимптомные альцгеймеровские и сопутствующие патологические изменения	УКН вследствие альцгеймеровских и сопутствующих патологических изменений	Деменция вследствие альцгеймеровских и сопутствующих патологических изменений
A–T+(N)–, A–T–(N)+	Нет данных, свидетельствующих о БА	УКН без связи с БА	Деменция без связи с БА

Примечание. УКН – умеренные когнитивные нарушения; A+(–) – снижение (норма) уровня бета-амилоида в ЦСЖ; T+(–) – повышение (норма) уровня фосфорилированного тау-протеина; N+(–) – повышение (норма) уровня общего тау-протеина.

Когнитивные методы терапии обычно хорошо воспринимаются пациентом и его родственниками, оказывают благоприятное психологическое действие, однако их возможности ограничены при выраженной степени КН [2, 8–11]. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные КФ, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные; отмечена высокая эффективность компьютеризированного когнитивного тренинга [9]. Регулярная физическая активность при длительном применении уменьшает нейропсихиатрические симптомы, улучшает ежедневную активность и показатели нейропсихологических тестов у пациентов с БА [12].

В качестве лекарственных средств, улучшающих КФ пациентов с БА, используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин по 20 мг/сут [2, 8, 13]. Донепезил может быть использован на разных стадиях деменции, галантамин и ривастигмин рекомендуются на стадии легкой и умеренной деменции.

Анализ 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, включивших около 3700 пациентов, показал, что применение мемантина при умеренной или выраженной БА в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы приводит к значимому (в сравнении с плацебо) улучшению общего рейтинга деменции, показателей КФ, ежедневной активности пациентов, поведения и настроения, показателей нейропсихиатрического опросника [14]. Мемантин хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты, что позволяет постоянно использовать его у пациентов с БА [14]. По данным метаанализа, отмечено положительное влияние мемантина на нервно-психические нарушения у пациентов с БА: агрессию, возбуждение, расторможенность и галлюцинации [15]. Применение мемантина в комбинации с нелекарственными социально-психологическими методами терапии позволяет в части случаев не использовать антипсихотики, назначения которых следует избегать при БА [16]. Отечественный препарат Меморитаб представляет собой диспергируемую форму мемантина, которая оптимальна для пациентов с БА и другими деменциями, имеющих проблемы с глотанием. Отмечена эффективность применения Меморитаба у пациентов с БА и дисфагией [17]. Меморитаб выпускается в дозах 10 и 20 мг, имеет относительно невысокую стоимость, что имеет особое значение с учетом необходимости длительного и в большинстве случаев пожизненного применения мемантина. Диспергируемая форма выпуска также не вызывает проблем с титрованием дозы за счет деления таблетки, в отличие от классической твердой формы.

При развитии депрессии эффективна психотерапия, в качестве лекарственных средств рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [18].

В качестве патогенетической терапии при БА и других нейродегенеративных заболеваниях, приводящих к КН, длительное время изучаются эффективность и безопасность моно- или поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок и/или тау-протеин. В 2021 г. первым зарегистрированным в США стал антиамилоидный препарат адуканумаб, рекомендованный для лечения БА на ранних стадиях, включая легкую деменцию;

однако незначительная эффективность и существенные побочные эффекты ограничивают его широкое применение [8, 19]. В 2023 г. в США зарегистрирован еще один антиамилоидный препарат – леканемаб, который более эффективен на стадии УКН и легкой деменции, но также имеет существенные побочные эффекты [20]. Недавно опубликованы данные об эффективности на ранней стадии БА еще одного антиамилоидного препарата – донанемаба [21]. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [22, 23].

На самых поздних стадиях заболевания целесообразно направление пациента с БА в интернат, что существенно облегчает жизнь его родных и близких.

Распространенные ошибки при ведении пациентов

БА редко диагностируется в нашей стране, во многом это связано с тем, что имеется дефицит неврологов, психiatров и клинических психологов, которые специализируются на диагностике и ведении пациентов с БА, а также с недостатком специализированных центров по диагностике КН [8, 16, 24]. Имеющиеся данные о наличии БА менее чем у 10 тыс. населения не соответствуют действительности и отражают проблему низкой диагностики этого заболевания [8, 16, 24]. Реальное число пациентов с БА может достигать 1,5 млн человек и более.

Не только врачи общей практики, но и неврологи, психиатры в нашей стране недостаточно осведомлены о диагностике и современных методах терапии БА, что во многом определяет ошибки при ведении пациентов [8, 24]. Пациенты с БА относительно редко получают антидементные средства, рекомендации по нелекарственным методам терапии, когнитивному тренингу, регулярной физической активности; их родственники, ухаживающие люди плохо осведомлены о социальных и психологических аспектах ведения таких пациентов. Многие пациенты с БА наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического ЦВЗ (хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия), у них не проводится оценка КФ, они не получают эффективные лекарственные и нелекарственные средства терапии, часто используются только препараты, действие которых направлено на улучшение кровоснабжения и метаболизма головного мозга [8, 24]. После пандемии коронавирусной инфекции у многих пациентов с БА отмечается прогрессирование симптомов заболевания, что ошибочно расценивается как проявления постковидного синдрома [25].

Все вышесказанное иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

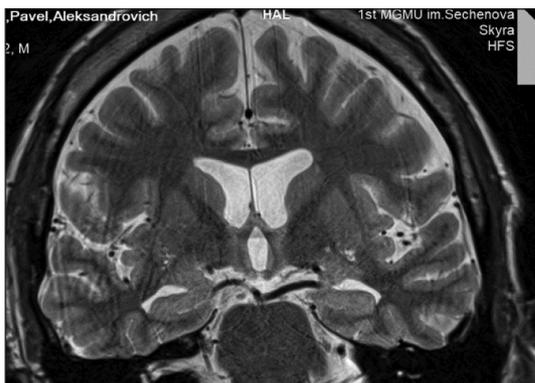
Пациент П., 52 лет, при обследовании в Клинике нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета в феврале 2024 г. предъявлял жалобы на снижение памяти на текущие и недавние события, трудности при подборе нужного слова в разговоре, снижение концентрации внимания. Со слов жены, у пациента проблемы со счетом, он стал хуже ориентироваться в знакомой местности, пользоваться бытовой техникой, при разговоре отвечает односложными фразами, стал более плаксивым. Первые проявления отмечены в январе 2021 г., когда пациент стал забывать, куда положил личные вещи, стал чаще переспрашивать и задавать одни и те же вопросы,

пропускать буквы при письме, стал раздражительным и тревожным. Неоднократно проходил обследования и лечение по месту жительства с диагнозом хронического ЦВЗ, получал курсы ноотропных и вазоактивных средств. Заболевание постепенно прогрессировало. Стал испытывать проблемы в профессиональной деятельности (работа в качестве инженера), забывал пароль от банковской карты, был вынужден пользоваться списком для покупки продуктов, стало сложно разбираться с программами в телефоне, усилились раздражительность и тревога. В феврале 2023 г. не смог сдать экзамен на профессиональные навыки, поэтому был переведен на более низкую должность. Стал плаксивым, перестал интересоваться жизнью семьи, возникли проблемы с ориентированием в знакомой местности, сложности в быту и проблемы со счетом, стал односложно отвечать на вопросы. В августе 2023 г. не смог пройти тест для допуска к работе, взял больничный лист. У отца пациента КН возникли в возрасте 60 лет и быстро прогрессировали.

При обследовании в КНБ: рост — 185 см, масса тела — 85 кг. Соматический статус без особенностей, артериальное давление — 120/70 мм рт. ст., пульс — 70 в минуту. Пациент в сознании, ориентирован в месте и времени, собственной личности, краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет. При нейропсихологическом обследовании выявлены выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании пяти слов непосредственное воспроизведение — 0+3, отсроченное воспроизведение — 0+0 при одном постороннем влечении). Умеренно снижена речевая активность в пробе на литеральные (пять слов за 1 мин) и категориальные (семь слов за 1 мин) ассоциации. Трудности при повторении фраз и предложений (проводниковая дисфазия). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности действий и упрощение программы, умеренно нарушен конструктивный праксис. Умеренные трудности при узнавании наложенных, недорисованных и перечеркнутых изображений предметов (симультанная дисгнозия), легкая зрительно-пространственная дисгнозия. Интеллектуальные процессы протекают в умеренно замедленном темпе: тест соединения цифр (часть А) — 113 с. Нарушен счет. Краткая шкала оценки психического статуса — 18 из 30 баллов, тест рисования часов — 6 из 10 баллов. Таким образом, имеются выраженные КН, указывающие на дисфункцию гиппокампа, теменных отделов коры головного мозга, корково-подкорковых связей. У пациента также обнаружены признаки депрессии, повышенной тревожности и апатии: 9 баллов по Корнельской шкале депрессии при деменции и 24 балла по нейропсихиатрическому опроснику.

При МРТ обнаружены признаки атрофии с преобладанием в височных отделах (см. рисунок).

В ЦСЖ найдено выраженное снижение уровня бета-амилоида ($A\beta_{42}$ — 367,4 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), повышение содержания фосфорилированного тау-протеина



МРТ-признаки атрофии головного мозга, атрофия мезиальных темпоральных отделов (II стадия) у пациента П., 52 лет
MRI signs of brain atrophy, atrophy of the mesial temporal regions (stage II) in patient P., 52 years old

(37,1 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее) и общего тау-протеина (317 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее). При лабораторных обследованиях не обнаружено изменений, уровень витамина B_{12} в норме.

Таким образом, у пациента установлен диагноз БА с ранним дебютом с выраженными КН и эмоциональными расстройствами (стадия легкой деменции). В качестве лечения назначены 20 мг мемантина и 10 мг донепезила, для пациента разработан индивидуальный когнитивный тренинг, даны рекомендации родственникам по социальным и психологическим аспектам ведения пациента, регулярной физической и умственной активности.

Клиническое наблюдение отражает характерные проявления БА с ранним дебютом, типичную ситуацию с поздней диагностикой БА, длительным ведением пациента с ошибочным диагнозом ЦВЗ, отсутствием адекватной терапевтической тактики до стадии выраженных КН. Проблемы с диагностикой БА с ранним дебютом, адекватной врачебной практикой ведения пациентов отмечают и другие авторы [26]

Вопросы оптимизации терапии

Для улучшения ведения пациентов с БА в нашей стране можно выделить несколько направлений [8, 24]. Во-первых, информирование врачей (статьи, лекции, книги, интернет) о диагностике и лечении БА. Во-вторых, создание новых клинических рекомендаций по БА и на этой основе увеличение стоимости медико-экономического стандарта по ведению пациента с БА, который в настоящее время остается очень низким. В-третьих, внедрение относительно простой и недорогой методики определения содержания бета-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, что может существенно улучшить диагностику БА на разных стадиях. В-четвертых, улучшение ведения пациентов с БА на поздних стадиях путем оказания бесплатной и качественной помощи в интернатах. В-пятых, создание специализированных государственных центров (лабораторий памяти) по диагностике и ведению пациентов с БА.

Совет экспертов по совершенствованию ведения пациентов с БА в нашей стране предложил дорожную карту в виде следующих 10 направлений [27]:

- 1) проведение эпидемиологических и фундаментальных исследований;
- 2) развитие федеральных и региональных программ по когнитивному здоровью;
- 3) формирование нормативно-правовой базы;
- 4) улучшение осведомленности населения о когнитивном здоровье;
- 5) маршрутизация пациентов с целью своевременной диагностики БА;
- 6) расширение образовательных программ для профильных специалистов и врачей первичного звена по теме КН;

- 7) создание клиник и кабинетов памяти;
- 8) запуск единого регистра / кабинета врача с целью мониторинга пациентов с ранними стадиями БА и другими типами деменций;
- 9) разработка цифровых решений для своевременной диагностики и ведения пациентов;
- 10) поддержка социальных проектов.

Заключение

Ведение пациентов с БА представляет собой актуальную проблему современной медицины. К сожалению, в нашей стране БА диагностируется редко, пациенты часто длительно ошибочно наблюдаются с диагнозом ЦВЗ, не получают эффективного лечения, что связано с низкой информированностью врачей об этом заболевании. При развитии нервно-психических нарушений часто необоснованно назначаются антипсихотики, способные вызвать значительное ухудшение состояния пациентов, при этом редко используются нелекарственные социально-психологические методы и мемантин для коррекции этих расстройств. Использование современных методов диагностики и ведения пациентов с БА способно помочь не только пациентам, но также их родственникам и близким, а также уменьшить социально-экономические потери, вызванные этим заболеванием.

тельно ошибочно наблюдаются с диагнозом ЦВЗ, не получают эффективного лечения, что связано с низкой информированностью врачей об этом заболевании. При развитии нервно-психических нарушений часто необоснованно назначаются антипсихотики, способные вызвать значительное ухудшение состояния пациентов, при этом редко используются нелекарственные социально-психологические методы и мемантин для коррекции этих расстройств. Использование современных методов диагностики и ведения пациентов с БА способно помочь не только пациентам, но также их родственникам и близким, а также уменьшить социально-экономические потери, вызванные этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016 Apr;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2.
3. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017.
4. 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.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. 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
6. Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology.* 2018 Aug 28;91(9):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000006088. Epub 2018 Aug 8.
7. Чердак МА, Мхитарян ЭА, Захаров ВВ, Вознесенский НА. Витамин В₁₂ в лечении и профилактике когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):43-9. doi: 10.17116/jnevro202212201143 [Cherdak MA, Mkhitarayan EA, Zakharov VV, Voznesensky NA. Vitamin B₁₂ in the treatment and prevention of cognitive disorders in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(1):43-9. doi: 10.17116/jnevro202212201143 (In Russ.)].
8. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezn' Al'sgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022 (In Russ.)].
9. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London).* 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289
10. Новикова МС, Захаров ВВ. Влияние нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Медицинский совет.* 2023;17(3):30-7. doi: 10.21518/ms2023-006 [Novikova MS, Zakharov VV. The impact of non-drug treatments on the quality of life of patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):30-7. doi: 10.21518/ms2023-006 (In Russ.)].
11. Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):106-13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):106-13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 (In Russ.)].
12. Roy SK, Wang JJ, Xu YM. Effects of exercise interventions in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2023 Jul;13(7):e3051. doi: 10.1002/brb3.3051
13. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
14. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
15. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsych Dis Treat.* 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
16. Коберская НН. Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61 [Koberskaya NN. Neuropsychiatric disorders correction in Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-54-61 (In Russ.)].
17. Коберская НН. Дисфагия при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89 [Koberskaya NN. Dysphagia in Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):83-9. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-83-89 (In Russ.)].
18. Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2023 May 31;23(1):210. doi: 10.1186/s12883-023-03191-w
19. Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 [Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.)].

20. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Europe*. 2023;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
21. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
22. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024 Feb;94:102203. doi: 10.1016/j.arr.2024.102203. Epub 2024 Jan 20.
23. Ebell MH, Barry HC, Baduni K, Grasso G. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2024 Jan-Feb;22(1):50-62. doi: 10.1370/afm.3050
24. 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
25. Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 [Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russ.)].
26. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
27. Боголепова АН, Бровко ЭВ, Гаврилова СИ и др. Дорожная карта по оказанию помощи пациенту с болезнью Альцгеймера в России в формате экосистемы: текущие барьеры, возможности и решения (резюльция научно-практической встречи экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):121-31. doi: 10.17116/jnevro2022122071121 [Bogolepova AN, Brovko EV, Gavrilova SI, et al. Roadmap for ecosystem-based approach for patients with Alzheimer disease in Russia: current needs, barriers, and possible solutions (resolution of the scientific and practical experts meeting). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):121-31. doi: 10.17116/jnevro2022122071121 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2024/14.03.2024/15.03.2024

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.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Тюрина А.Ю. <https://orcid.org/0009-0008-3713-7445>

Интервенционные методы диагностики и лечения дискогенной и скелетно-мышечной поясничной боли



Пташников Д.А.^{1,2}, Волков И.В.³, Лим Е.Н.⁴, Норматов С.Г.⁴, Чан Су Ли⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», Санкт-Петербург; ⁴Клиника Surgemed, Ургенч, Узбекистан; ⁵кафедра 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
¹Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. акад. Байкова, 8; ²Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47; ³Россия, 195271, Санкт-Петербург, просп. Мечникова, 27; ⁴Узбекистан, 220100, Ургенч, ул. Аль-Хорезми, 96А; ⁵Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Поясничная боль (боль в нижней части спины) является одной из наиболее частых причин нетрудоспособности населения. В тех случаях, когда консервативная терапия дискогенной или скелетно-мышечной поясничной боли не дает положительного эффекта, используются интервенционные методы диагностики и лечения, которые стали активно развиваться на фоне бурного прогресса технологий. Находясь на границе междисциплинарного взаимодействия, интервенционные методы, с одной стороны, позволяют существенно сократить длительность консервативной терапии, а с другой — избежать во многих случаях хирургических декомпрессионных операций, характеризующихся существенным риском осложнений. Обсуждаются методы, эффективность и безопасность эпидурального введения глюкокортикоидов при дискогенной радикулопатии, поясничном стенозе, а также методы радиочастотной денервации при скелетно-мышечной боли, вызванной поражением фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения. Анализируются возможности лекарственной терапии скелетно-мышечной поясничной боли, комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В.

Ключевые слова: поясничная дискогенная радикулопатия; поясничная скелетно-мышечная боль; боль в нижней части спины; интервенционное лечение; эпидуральные блокады; нуклеопластика; радиочастотная денервация; витамины группы В; Мильгамма.

Контакты: Дмитрий Александрович Пташников; drptashnikov@yandex.ru

Для ссылки: Пташников ДА, Волков ИВ, Лим ЕН, Норматов СГ, Чан Су Ли. Интервенционные методы диагностики и лечения дискогенной и скелетно-мышечной поясничной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):101–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-101-107

Interventional diagnosis and treatment methods of discogenic and musculoskeletal low back pain

Ptashnikov D.A.^{1,2}, Volkov I.V.³, Lim E.N.⁴, Normatov S.G.⁴, Chan Su Lee⁵

¹Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg;

²Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Clinical Hospital RZD-Medicine, St. Petersburg; ⁴Surgemed Clinic, Urgench, Uzbekistan;

⁵Department 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

¹8, Akademika Baykova St., St. Petersburg 195427, Russia; ²47, Piskarevskiy Prosp., St. Petersburg 195067, Russia;

³27, Mechnikov Prosp., St. Petersburg 195271, Russia; ⁴96A, Al-Horezmi St., Urgench 220100, Uzbekistan;

⁵11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Low back pain (lumbar pain) is one of the most common causes of disability in the population. In cases where conservative treatment of discogenic or musculoskeletal low back pain does not have a positive effect, interventional methods of diagnosis and treatment are used, which are developing actively on the background of rapid technological progress. Being on the border of interdisciplinary interaction, interventional methods can significantly shorten the duration of conservative therapy and, in many cases, avoid surgical decompressive interventions, which are associated with a considerable risk of complications. The methods, efficacy and safety of epidural administration of glucocorticoids for discogenic radiculopathy and lumbar stenosis as well as the methods of radiofrequency denervation for musculoskeletal pain due to the facet joints and the sacroiliac joint involvement are discussed. The possibilities of drug therapy for musculoskeletal pain of the lumbar spine, and combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and a vitamin B complex, are discussed.

Keywords: lumbar discogenic radiculopathy; lumbar musculoskeletal pain; low back pain; interventional treatment; epidural blocks; nucleoplasty; radiofrequency denervation; B vitamins; Milgamma.

Contact: Dmitry Aleksandrovich Ptashnikov; drptashnikov@yandex.ru

For reference: Ptashnikov DA, Volkov IV, Lim EN, Normatov SG, Chan Su Lee. *Interventional diagnosis and treatment methods of discogenic and musculoskeletal low back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):101–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-101-107*

Поясничная боль (боль в нижней части спины) — одна из наиболее частых причин нетрудоспособности населения [1]. В большинстве случаев поясничная боль вызвана неспецифическими дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника, значительно реже встречаются специфические причины боли (переломы позвонков, опухоли, воспалительные процессы и др.) [2]. Хирургические декомпрессивные операции рекомендуются при поясничной дискогенной радикулопатии, поясничном стенозе, если нет эффекта от консервативной терапии [3–5]. Показано преимущество декомпрессивной операции над консервативным лечением поясничной дискогенной радикулопатии при сроке 12 нед и более от начала заболевания [4, 5]. В Российской Федерации выполняется более 50 тыс. оперативных вмешательств в год по поводу различных поражений поясничного отдела позвоночника, с теоретической потребностью в 75 тыс. операций в год, или 50 на 100 тыс. населения [6]. Доля неудовлетворительных результатов оперативных вмешательств составляет 10–46%, причем более 87% повторных операций выполняются в течение первых 3 лет с момента первого хирургического вмешательства [7–9].

Интервенционные методы в диагностике и лечении поясничной боли

Для уменьшения боли при поясничной дискогенной радикулопатии наиболее эффективно таргетное введение анестетиков и глюкокортикоидов (ГК) под ультразвуковой (УЗ) или рентгенологической навигацией как в область корешков спинномозговых нервов, так и эпидурально (так называемые корешковые и эпидуральные блокады) [9]. Эпидуральные (трансфораминальные, интерламинарные и каудальные) блокады расцениваются как наиболее эффективный метод уменьшения боли при дискогенной поясничной радикулопатии и поясничном стенозе [10]. Введение анестетиков (диагностическая блокада) используется и для выяснения причины поясничной боли (дискогенная боль, патология фасеточных суставов или крестцово-подвздошных сочленений — КПС), что позволяет в дальнейшем провести лечебную блокаду или радиочастотную денервацию (РЧД) при поражении фасеточных суставов или КПС.

Однократные эпидуральные блокады при послеоперационных болевых синдромах более чем у половины пациентов обеспечивают положительный эффект продолжительностью не менее 6 мес [11]. При этом трансфораминальный путь вве-

дения ГК (т. е. гораздо ближе к зоне предполагаемого воспаления) показывает большую эффективность, по сравнению с каудальным путем, с достижением более высокой концентрации препарата. Значение селективности введения ГК косвенно подтверждает и анализ результатов применения чрескожного адгезиолиза — вмешательства с селективной катетеризацией эпидурального пространства гибким рентгенпозитивным катетером и введением через него ГК в комбинации с гиалуронидазой и гипертоническим раствором натрия хлорида. Процедура более эффективна, чем каудальная блокада, однако на результат в большей степени влияет именно позиционирование катетера в вентральном эпидуральном пространстве, а не использование ферментов и агрессивных растворов [12].

Внутридисковые пункционные вмешательства и операции по замене дисков

История внутридисковых пункционных вмешательств началась еще в 1948 г. с появлением диагностической дискографии, в 1956 г. опубликованы результаты, полученные при введении гидрокортизона в диск, в 1964 г. — результаты использования хемопапаина. В настоящее время существует большое количество интервенций на межпозвоночный диск, принципиально различающихся в зависимости от основной мишени вмешательства (пульпозное ядро или фиброзное кольцо) и патологического процесса, на который они нацелены. Чрескожная нуклеотомия приводит к уменьшению внутридискового давления и ускорению процессов фиброобразования вследствие удаления части ядра за счет химического (хемопапаин, спирт, метиленовый синий, озон), физического (лазер, холодная плазма, высокая температура) или механического воздействия; методы широко распространены и описаны в том числе и в отечественных источниках [13–16]. Микроразрывы фиброзного кольца и прорастание рецепторов через его задние отделы считаются одним из значимых факторов патогенеза дискогенной боли; методы радиочастотной аннулопластики направлены на коагуляцию коллагена и стабилизацию стенки диска, термоабляцию нервных окончаний с денервацией диска [17]. Основным показанием к выполнению вмешательств является дискогенный болевой синдром, обусловленный протрузией диска и/или подтвержденный при провокационной дискографии [17–19]. На рис. 1–3 представлены клинические примеры использования методики с разным позиционированием электродов. В последние годы отмечается



Рис. 1. Интраоперационная рентгенограмма в косо́й проекции при введении канюли/электрода
Fig. 1. Intraoperative X-ray image in oblique projection during insertion of the cannula/electrode

эффективность внутридискового введения ГК пациентам с дегенерацией межпозвоночного диска 1-го типа по Модик (Modic type 1) [20].

В настоящее время нет убедительных доказательств преимуществ операций по замене дисков в сравнении с наиболее часто используемой поясничной декомпрессивной дискэктомией [2]. Собственный опыт показывает перспективность операций по замене дисков (рис. 4, 5), однако требуются рандомизированные исследования по сравнению эффективности и безопасности декомпрессивной дискэктомии и операций по замене дисков.

Механические устройства для пластики межпозвоночного диска (декомпрессоры) позволяют не только понизить внутридисковое давление за счет рубцевания в нем, но и удалить пульпозное ядро (см. рис. 4, 5).

Радиочастотная денервация

Если при скелетно-мышечной боли, вызванной поражением фасеточных суставов или КПС, нет эффекта от консервативной терапии, может быть использована РЧД этих суставов, которая более эффективна, чем

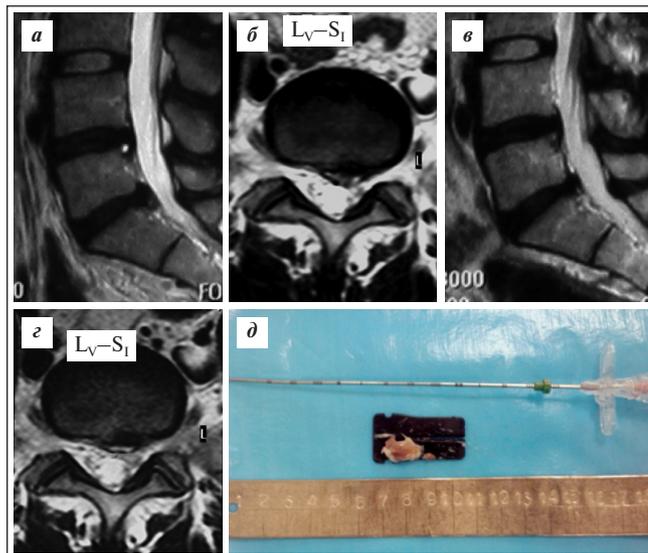


Рис. 4. Клинический пример: нуклеопластика межпозвоночного диска L_5-S_1 механическим декомпрессором у пациента 21 года. а, б – МРТ-изображения до операции: грыжа диска L_5-S_1 ; в, з – МРТ-изображения после операции: уменьшение объема экструзии; д – макропрепарат (2,5 см³) пульпозного ядра

Fig. 4. Clinical example: nucleoplasty of the L_5-S_1 intervertebral disc with a mechanical decompressor in a 21-year-old patient. а, б – MRI images before surgery: L_5-S_1 disc herniation; в, з – MRI images after surgery: reduction of the extrusion volume; д – macroscopic specimen (2.5 cm³) of the nucleus pulposus

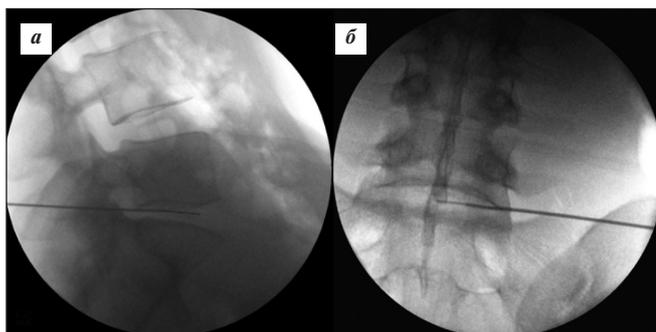


Рис. 2. Интраоперационная рентгенограмма в боковой (а) и прямой (б) проекциях. Канюля и электрод для нуклеопластики установлены в пульпозное ядро

Fig. 2. Intraoperative X-ray image in lateral (а) and direct (б) projection. The cannula and the electrode for the nucleoplasty are inserted into the nucleus pulposus

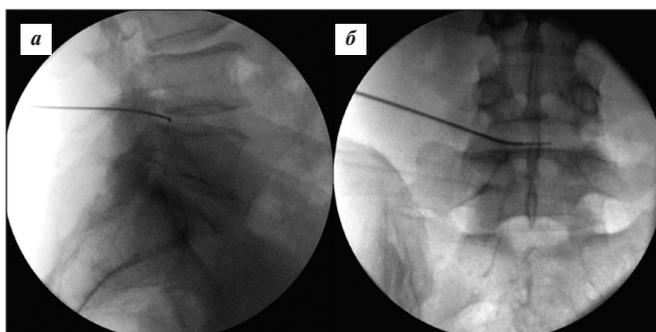


Рис. 3. Интраоперационные рентгенограммы в боковой (а) и прямой (б) проекциях. Канюля и электрод для радиочастотной аннулопластики установлены в задние отделы фиброзного кольца

Fig. 3. Intraoperative X-ray images in lateral (а) and direct (б) projection. The cannula and the electrode for the radiofrequency annuloplasty are installed in the posterior sections of the annulus fibrosus

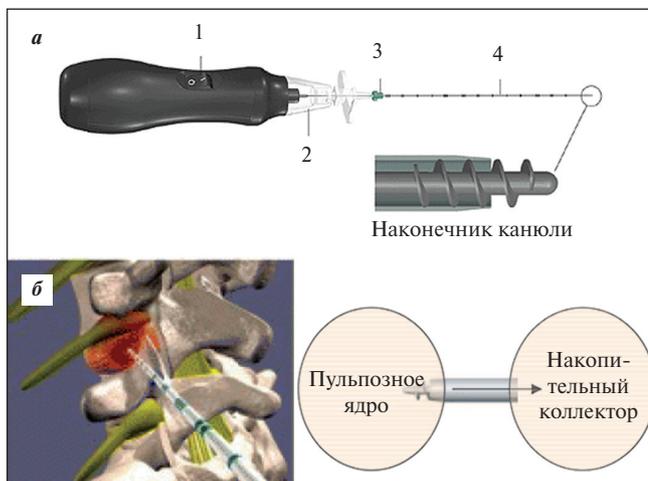


Рис. 5. Схема механического пункционного декомпрессора. а – устройство декомпрессора: 1 – рукоятка управления, 2 – накопительный коллектор, 4 – 1,5-миллиметровая канюля с ограничителем глубины введения (3); б – принцип использования (место установки и схема перемещения пульпозного ядра из диска в коллектор)

Fig. 5. Schematic of a mechanical puncture decompressor. а – decompression device: 1 – control handle, 2 – collection chamber, 4 – 1.5 mm cannula with puncture depth limiter (3); б – application principle (place of installation and scheme of movement of the nucleus pulposus from the disc to the collection chamber)

*Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

введение анестетиков и ГК в эту область [10]. РЧД как поясничных фасеточных суставов, так и КПС широко используется в настоящее время и представляет собой один из наиболее эффективных методов терапии [10, 17, 21, 22].

Использование навигации при выполнении противоболевых интервенций является обязательным условием, наиболее часто используется флюороскопия. УЗ-навигация является безопасной и дешевой альтернативой флюороскопии и наиболее часто применяется в качестве вспомогательного метода при вмешательствах на сосудах, мышцах, периферической нервной системе; показаны возможности ее использования при выполнении спинальных интервенций [22]. В диагностике и лечении фасеточного болевого синдрома УЗ-навигация, по данным литературы, применяется исключительно для выполнения блокад медиальных ветвей возвратного нерва, по точности позиционирования инъекционных игл и эффективности она срав-

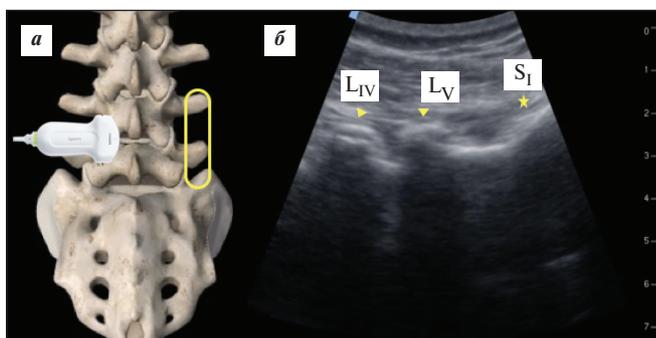


Рис. 6. Положение датчика (а) и ультрасонограмма (б) при продольном парамедианном сканировании. Визуализируются фасеточные суставы (▼) и задняя поверхность крестца (★)

Fig. 6. Position of the sensor (a) and ultrasound image (b) with longitudinal paramedian scanning. The facet joints (▼) and the posterior surface of the sacrum (★) are visualized

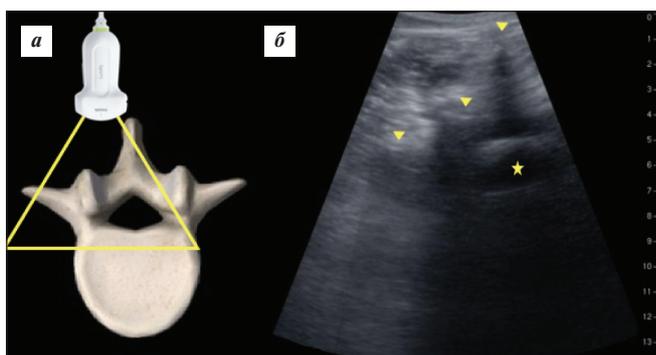


Рис. 7. Положение датчика (а) и ультрасонограмма (б) при поперечном сканировании. Визуализируются поперечный, верхний суставной и остистый отростки позвонка (▼), эпидуральное пространство (★)

Fig. 7. Sensor position (a) and ultrasound image (b) during transverse scanning. The transverse, superior articular and spinous processes of the vertebra (▼) and the epidural space (★) are visualized

нима с блокадами под рентгенологическим контролем [21, 23] (рис. 6, 7).

Дополнительная точность локализации электродов достигается во время тестовой электростимуляции нерва перед началом процедуры. Сама процедура абсолютно безопасна и непродолжительна, непосредственное время воздействия тока на корешок в среднем составляет 1,5 мин (рис. 8).

Анатомические особенности или выраженные дегенеративно-дистрофические изменения фасеточных суставов могут усложнять адаптацию электродов, «скрывать» их, поэтому в предоперационном планировании для выбора оптимальной методики чрезвычайно важен тщательный анализ результатов лучевых методов исследования (КТ и МРТ) сегментов позвоночника (рис. 9).

Иногда нам приходится прибегать к эндоскопической установке электрода, когда можно визуализировать место локализации невралгических структур.

Дисфункция КПС служит причиной поясничной боли у 15–30% пациентов [24]. В качестве основных причин развития дисфункции КПС рассматривается хроническая травма на фоне неадекватной или неравномерной нагрузки вследствие разновеликости конечностей, аномалий

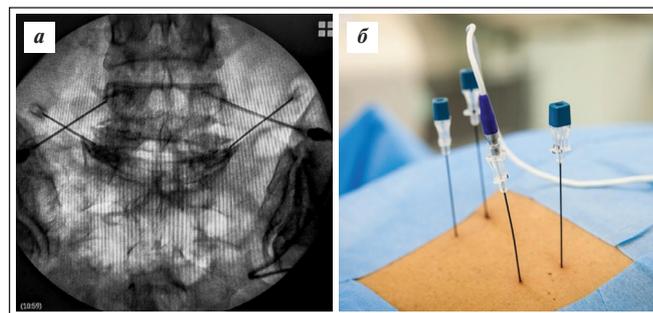


Рис. 8. РЧД в сегменте L_V-S_I .

а – локализация электродов на рентгенограмме во время процедуры; б – электроды на коже во время процедуры
Fig. 8. Radiofrequency denervation (RFD) in the L_V-S_I segment. a – localization of the electrodes on the X-ray image during the procedure; б – electrodes on the skin during the procedure

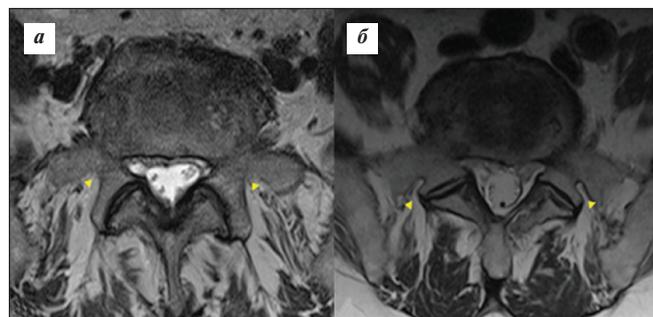


Рис. 9. МРТ-изображения. Зона прохождения медиальных ветвей возвратного нерва (▼) при различной форме фасеточных суставов при сагитальной (а) и фронтальной (б) ориентации фасеток

Fig. 9. MRI images. The zone of the medial branches of the recurrent nerve (▼) with different shapes of the facet joints with sagittal (a) and frontal (б) orientation of the facets

развития таза, деформации позвоночника, беременности, после выполнения фиксирующих вмешательств [8, 25, 26]. Клиническая картина патологии КПС достаточно специфична при ограниченной информативности лучевых методов исследования, но для подтверждения требуется диагностическая блокада с анестетиками с последующим проведением лечебной блокады с ГК или РЧД КПС [10, 25–27] (рис. 10).

Стоит отметить, что изменение параметров тока позволяет достаточно успешно воздействовать на невропатическую боль. Так, импульсная радиочастотная абляция является методом лечения боли, в основе которого лежит ультраструктурное воздействие тока высокой частоты на безмиелиновые нервные волокна с моделированием прохождения болевого импульса. Исследования различного уровня демонстрируют эффективность метода для лечения болевого синдрома различной этиологии, в том числе и радикулопатии [25, 27–30], при этом появляются исследования, демонстрирующие эффективность РЧД в лечении корешковой боли даже после оперативного лечения [31–34]. По нашим неопубликованным данным, эффективность этого метода у пациентов с послеоперационной радикулопатией более высокая (81,8%), чем при эпидуральной блокаде (55,9%). Через год после вмешательства положительный эффект сохранялся у 72,7% пациентов, которым выполнялась импульсная радиочастотная абляция, и только у 44,1% пациентов после эпидуральной блокады.

Лекарственная терапия при скелетно-мышечной поясничной боли

Консервативная терапия скелетно-мышечной поясничной боли основывается на применении нестероидных противовоспалительных препаратов, противоболевое действие которых усиливается применением комплекса витаминов группы В [35–37]. Обезболивающее действие витаминов группы В объясняется угнетением локального синтеза медиаторов воспаления, а также модуляцией взаимодействия медиаторов с рецепторным аппаратом. Кроме того, цианкобаламин положительно влияет на процессы регенерации нервных волокон и миелиновой оболочки, что является одной из ключевых мишеней терапии хрониче-

ской радикулопатии. Витамин В₆ участвует в регуляции обмена ключевых нейромедиаторов и аминокислот, оказывает влияние на трофические процессы в нервной ткани: повышение синтеза протеинов под действием витаминов группы В создает условия для более успешной регенерации нервных волокон. Тиамин обеспечивает нормальную регуляцию углеводного обмена в периферической нервной ткани и также способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса.

В плацебоконтролируемом исследовании DOLOR показано, что комбинация диклофенака (по 50 мг 2 раза в день) с витаминами группы В более существенно уменьшает боль, чем прием одного диклофенака [38]. Метаанализ пяти рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при боли в нижней части спины более чем у 1200 пациентов, убедительно показал целесообразность использования витаминов группы В [39]. Применение витаминов группы В в качестве дополнительных анальгетиков усиливает обезболивающий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов, сокращает длительность их приема и вследствие этого снижает риск развития побочных эффектов от их использования.

В нашей стране в качестве комплекса витаминов группы В при скелетно-мышечной поясничной боли часто используется Мильгамма по последовательной схеме: Мильгамма в форме раствора для инъекций [в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианкобаламина, 20 мг лидокаина] с последующим переходом на таблетки Мильгамма композитум (содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина). Лечение обычно начинают с инъекций по 2,0 мл в течение 5–10 дней, затем переходят на прием препарата внутрь (Мильгамма композитум) по одной таблетке три раза в день. Мильгамму рационально использовать и после интервенционного вмешательства для дополнительного обезболивающего эффекта.

Заключение

Таким образом, сегодня интервенционные методы заняли значимое место в комплексной диагностике и лечении поясничной дискогенной и скелетно-мышечной боли, существенно повысив их эффективность. Являясь относительно безопасными и, по своей сути, амбулаторными процедурами «одного дня» (а точнее — одного часа), они получили широкое распространение. Находясь на границе междисциплинарного взаимодействия, интервенционные методы, с одной стороны, позволяют существенно сократить длительность консервативной терапии, а с другой — избежать во многих случаях хирургических декомпрессивных операций. После этого лечения не требуется никакого реабилитационного периода, по сути, оно и является этапом реабилитации наших пациентов, которые на следующий день продолжают консервативное лечение у профильных специалистов — неврологов, врачей восстановительной медицины. Интервенционные методы лечения дискогенной и скелетно-мышечной поясничной боли повышают эффективность комплексной терапии и доверие к нам, врачам.

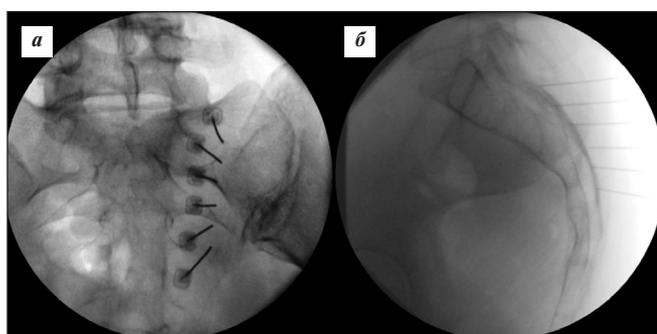


Рис. 10. Интраоперационные рентгенограммы в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Канюли для РЧД установлены вдоль наружного края крестцовых отверстий S_{1–III}

Fig. 10. Intraoperative X-ray images in frontal (a) and lateral (b) projection. RFD cannulas are installed along the outer edge of the S_{1–III} sacral foramina

1. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2028-37. doi: 10.1002/art.34347. Epub 2012 Jan 9.
2. Evans L, O'Donohoe T, Morokoff A, Drummond K. The role of spinal surgery in the treatment of low back pain. *Med J Aust*. 2023 Jan 16;218(1):40-5. doi: 10.5694/mja2.51788. Epub 2022 Dec 11.
3. Гуша АО, Коновалов НА, Гринь АА. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 480 с. [Guscha AO, Konovalov NA, Grin AA. *Khirurgiya degenerativnykh porazheniy pozvonochnika. Natsional'noye rukovodstvo* [Surgery of degenerative lesions of the spine. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 480 p. (In Russ.)].
4. Bailey CS, Rasoulinejad P, Taylor D, et al. Surgery versus Conservative Care for Persistent Sciatica Lasting 4 to 12 Months. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1093-102. doi: 10.1056/NEJMoa1912658
5. Liu C, Ferreira GE, Abdel Shaheed C, et al. Surgical versus non-surgical treatment for sciatica: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023 Apr 19;381:e070730. doi: 10.1136/bmj-2022-070730
6. Закиров АА, Древалъ ОН, Чагава ДА и др. Лечение спондилоартроза и дискоза поясничного отдела позвоночника комбинированными малоинвазивными методами. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012;2(7):17-22. [Zakirov AA, Drevall' ON, Chagava DA, et al. Treatment of spondyloarthrosis and lumbar discopathy by combined minimally invasive techniques. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2012;2(7):17-22 (In Russ.)].
7. Giurazza F, Guarnieri G, Murphy KJ, Muto M. Intradiscal O₂O₃: Rationale, Injection Technique, Short- and Long-term Outcomes for the Treatment of Low Back Pain Due to Disc Herniation. *Can Assoc Radiol J*. 2017 May;68(2):171-7. doi: 10.1016/j.carj.2016.12.007
8. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jan;13(1):99-116. doi: 10.1586/ern.12.148
9. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, et al. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J Anat*. 2012 Dec;221(6):537-67. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x. Epub 2012 Sep 19.
10. Sayed D, Grider J, Strand N, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Evidence-Based Clinical Guideline of Interventional Treatments for Low Back Pain. *J Pain Res*. 2022 Dec 6;15:3729-832. doi: 10.2147/JPR.S386879. Erratum in: *J Pain Res*. 2022 Dec 24;15:4075-6.
11. Wylde V, Dennis J, Beswick AD, et al. Systematic review of management of chronic pain after surgery. *Br J Surg*. 2017 Sep;104(10):1293-306. doi: 10.1002/bjs.10601. Epub 2017 Jul 6.
12. Helm Ii S, Benyamin RM, Chopra P, et al. Percutaneous adhesiolysis in the management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome and spinal stenosis: a systematic review. *Pain Physician*. 2012 Jul-Aug;15(4):E435-62.
13. Крутько АВ, Кудратов АН, Евсюков АВ. Дископункционное лечение рефлекторно-болевых синдромов шейного остеохондроза методами коблации и химической дерцепции межпозвонковых дисков. *Травматология и ортопедия России*. 2011;2(60):76-81. [Krut'ko AV, Kudratov AN, Evsyukov AV. Disc puncture for reflex pain syndrome of cervical osteochondrosis using coblation and chemical denervation of the intervertebral disc. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011;2(60):76-81 (In Russ.)].
14. Михайлов ДА, Усиков ВД, Пташников ДА. Результаты использования механического декомпрессора в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника. *Травматология и ортопедия России*. 2010;3(57):35-40. [Mikhailov DA, Usikov VD, Ptashnikov DA. Results of the treatment of degenerative dystrophic spine lumbar disease using mechanical decompressor. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2010;3(57):35-40 (In Russ.)].
15. Щедренко ВВ, Себелев КИ, Иваненко АВ, Могучая ОВ. Результаты пункционных методов лечения остеохондроза позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2010;(1):46-8. [Shchedrenok VV, Sebelev KI, Ivanenko AV, Moguchaya OV. Outcomes of puncture methods for treatment of spinal osteochondrosis. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2010;(1):46-8 (In Russ.)].
16. Lu Y, Guzman JZ, Purmessur D, et al. Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16):1314-24. doi: 10.1097/BRS.0000000000000401
17. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, et al. Fluoroscopic caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: two-year results of a randomized, double-blind, active-control trial. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):582-91. doi: 10.7150/ijms.4672. Epub 2012 Sep 8.
18. Helm Ii S, Simopoulos TT, Stojanovic M, et al. Effectiveness of Thermal Annular Procedures in Treating Discogenic Low Back Pain. *Pain Physician*. 2017 Sep;20(6):447-70.
19. Patel VB, Wasserman R, Imani F. Interventional Therapies for Chronic Low Back Pain: A Focused Review (Efficacy and Outcomes). *Anesth Pain Med*. 2015 Aug 22;5(4):e29716. doi: 10.5812/aapm.29716
20. Mu XP, Wei XH, Chen SM, et al. Intradiscal steroid injection for the treatment of chronic non-specific low back pain in patients with Modic type 1 change. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Apr;27(8):3372-82. doi: 10.26355/eurrev_202304_32108
21. Greher M, Scharbert G, Kamolz LP, et al. Ultrasound-guided lumbar facet nerve block: a sonoanatomic study of a new methodologic approach. *Anesthesiology*. 2004 May;100(5):1242-8. doi: 10.1097/0000542-200405000-00028
22. Hurdle MF. Ultrasound-Guided Spinal Procedures for Pain: A Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Aug;27(3):673-86. doi: 10.1016/j.pmr.2016.04.011
23. Shim JK, Moon JC, Yoon KB, et al. Ultrasound-guided lumbar medial-branch block: a clinical study with fluoroscopy control. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 Sep-Oct;31(5):451-4. doi: 10.1016/j.rapm.2006.06.246
24. Simopoulos TT, Manchikanti L, Singh V, et al. A systematic evaluation of prevalence and diagnostic accuracy of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician*. 2012 May-Jun;15(3):E305-44.
25. Евзиков ГЮ, Егоров ОЕ, Розен АИ. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения. *Нейрохирургия*. 2015;(2):80-5. [Evezikov GYu, Egorov OE, Rozen AI. Radio-frequency denervation in the treatment of patient with sacroiliac joint pain syndrome. *Neirokhirurgiya*. 2015;(2):80-5 (In Russ.)].
26. Thomson S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain*. 2013 Feb;7(1):56-9. doi: 10.1177/2049463713479096
27. Генов ПГ, Смирнова ОВ, Тимербаев ВХ. Успешное применение импульсной радиочастотной абляции ганглиев спинномозговых нервов при лечении пациента с хронической нейропатической болью в культе ампутированной конечности. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016;10(1):60-4. doi: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-60-64 [Genov PG, Smirnova OV, Timerbaev VKh. Successful use of pulsed radiofrequency ablation of the spinal nerve ganglia in the treatment of a patient with chronic neuropathic pain in the stump of an amputated limb. *Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli*. 2016;10(1):60-4. doi: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-60-64 (In Russ.)].

28. Заболотский ДВ, Портнягин ИВ. Применение импульсной радиочастотной абляции при лечении тяжелого хронического болевого синдрома после эндопротезирования плечевого сустава (клинический случай). *Травматология и ортопедия России*. 2015;4(78):126-30. [Zabolotsky DV, Portnyagin IV. The use of pulsed radiofrequency ablation in the treatment of severe chronic pain syndrome after shoulder arthroplasty (clinical case). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015;4(78):126-30 (In Russ.)].
29. Cahana A, Van Zundert J, Macrea L, et al. Pulsed radiofrequency: current clinical and biological literature available. *Pain Med*. 2006 Sep-Oct;7(5):411-23. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00148
30. Chua NH, Vissers KC, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications—a review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Apr;153(4):763-71. doi: 10.1007/s00701-010-0881-5. Epub 2010 Nov 30.
31. Abejon D, Garcia-del-Valle S, Fuentes ML, et al. Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: clinical effects in various etiological groups. *Pain Pract*. 2007 Mar;7(1):21-6. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00105.x
32. Hussain AM, Afshan G. Use of pulsed radiofrequency in failed back surgery syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007 Jun;17(6):353-5.
33. Koh W, Choi SS, Karm MH, et al. Treatment of chronic lumbosacral radicular pain using adjuvant pulsed radiofrequency: a randomized controlled study. *Pain Med*. 2015 Mar;16(3):432-41. doi: 10.1111/pme.12624. Epub 2014 Dec 19. Erratum in: *Pain Med*. 2015 Oct;16(10):2048.
34. Егоров ОЕ, Евзиков ГЮ. Лечение больного с радикулопатическим болевым синдромом с применением импульсной радиочастотной невротомии заднего ганглия корешка спинномозгового нерва. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):28-33. [Egorov OE, Evzikov GYu. Treatment of a patient with radiculopathic pain syndrome using pulsed radiofrequency neurotomy of the posterior ganglion of the spinal nerve root. Clinical observation and literature review. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(1):28-33 (In Russ.)].
35. Fu QG, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett*. 1988 Dec 19;95(1-3):192-7. doi: 10.1016/0304-3940(88)90655-6
36. Jurna I, Carlsson KH, Kömen W, Bonke D. Acute effects of vitamin B₆ and fixed combinations of vitamin B₁, B₆ and B₁₂ on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):129-35. doi: 10.1007/BF01646861
37. Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15;421(3):157-64. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x
38. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911
39. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.01.2024/21.03.2024/22.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». 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 Woerwag Pharma. 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.

Пташников Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>

Волков И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0475-4830>