

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. Фонакин (Москва)

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

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

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

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

D.S. Danilov, MD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

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

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

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

**Evzen Ruzicka**, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

**Valery Feigin**, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

**Emilio Perucca**, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

2024, том 16, № **3**

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(3):1–148.

Подписано в печать 18.06.2024.

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

## ЛЕКЦИЯ

Власов П.Н., Ажигова А.М., Ефимкова Е.Б., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность .....	4
---	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Воробьева О.В., Шиндряева Н.Н., Фатеева В.В. Влияние COVID-19 на умеренные сосудистые когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий: результаты трехлетнего наблюдательного исследования .....	12
Горбачев Н.А., Обухова А.В., Феденева Л.А., Полуэктов М.Г. Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног .....	19
Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В., Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Аневалова А.Р., Воскресенская О.Н. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза .....	26
Пешкин А.Н., Тония Г.Т., Степанова Е.А., Лиждвой В.Ю., Котов С.В. Применение диффузионно-тензорной томографии с трактографией для оценки пирамидной системы у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом .....	31
Рагимова А.А., Петелин Д.С., Галютдинова А.Н., Толмачева В.А., Волель Б.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция при цервикальной дистонии и коморбидных психических расстройствах .....	38
Гузий Е.А., Сергеев А.В., Табеева Г.Р. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование .....	44
Калашникова А.К., Елисеева Д.Д., Андреева Н.А., Жоржолодзе Н.В., Ронзина И.А., Бембеева Р.Ц., Венедиктова Н.Н., Калганова М.Р., Шеремет Н.Л. Оптические невриты при различных демиелинизирующих заболеваниях .....	52
Соколова А.А., Анищенко Л.И., Землянушин Л.С., Рубцова Е.А. Опыт использования кладрибина в таблетках в лечении рассеянного склероза в центре рассеянного склероза Ханты-Мансийского автономного округа – Югры .....	58
Николаевская А.О., Тювина Н.А., Балабанова В.В. Влияние психического состояния женщин с бесплодием на их репродуктивный статус .....	64
Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Осипова В.В., Коробкова Д.З., Ващенко Н.В., Мамхегов Э.З., Галанина А.С., Гузий Е.А. Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли .....	72
Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А., Вагина М.А., Василенко А.В., Гогугадзе Т.М., Данилова Т.В., Кирилловских О.Н., Ковалева И.Ю., Корнукова Ю.А., Лаврик С.Ю., Ларина И.В., Липатова Л.В., Токарева Е.Р., Улитин А.В., Филатова Н.В., Ямин М.А. Наблюдательное исследование по влиянию препарата перампанел на сон и дневную сонливость у взрослых пациентов с эпилепсией в реальной клинической практике .....	79
Парфенов В.А. Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ .....	88

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Шевцова К.В., Рожков Д.О., Гришина Д.А., Гринюк В.В., Захаров В.В., Кашаханова Н.М., Коберская Н.Н., Косивцова О.В., Локшина А.Б., Старчина Ю.А., Тюрина А.Ю., Федорова А.Ю., Парфенов В.А. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления .....	96
Головачева В.А., Головачева А.А., Таршилова А.Р. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации .....	103
Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т., Голенкова С.С., Кокшарова Т.С., Бусоль В.Н., Исайкин И.А. Шейно-плечевой синдром: алгоритмы диагностики и лечения .....	110

## ОБЗОРЫ

Вехина Е.А., Касаткин Д.С., Корчевный С.Э., Березняк К.И. Когнитивные нарушения при заболеваниях спектра оптиконевромиелита .....	117
Ализаде Х.И., Рагимова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему) .....	123
Бриль Е.В., Федорова Н.В., Кулуа Т.К., Зимнякова О.С. Лечение ранних стадий болезни Паркинсона. Различия подходов к выбору терапии в разных странах .....	130
Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Саганова Е.С., Соколов А.С., Полякова Е.А., Янишевский С.Н., Вознюк И.А. Липопротеин(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ишемический инсульт (позиционная статья) .....	136
Залялова З.А., Ермакова М.М., Хаятова З.Г. Изолированный тремор головы .....	144

## LECTURE

<i>Vlasov P.N., Azhigova A.M., Efimkova E.B., Petrukhin V.A.</i>	
Epilepsy and pregnancy .....	4

## ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Vorob'eva O.V., Shindryaeva N.N., Fateeva V.V.</i>	
Impact of COVID-19 on mild vascular cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: results of a three-year observational study .....	12
<i>Gorbachev N.A., Obukhova A.V., Fedeneva L.A., Poluektov M.G.</i>	
Clinical and neurophysiological features of the augmentation phenomenon in restless legs syndrome .....	19
<i>Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V., Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.</i>	
Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis .....	26
<i>Peshkin A.N., Toniya G.T., Stepanova E.A., Lizhdvoi V.Yu., Kotov S.V.</i>	
Diffusion tensor tomography with tractography in assessment of the pyramidal system in patients with highly active multiple sclerosis .....	31
<i>Ragimova A.A., Petelin D.S., Galyautdinova A.N., Tolmacheva V.A., Volel B.A.</i>	
Rhythmic transcranial magnetic stimulation in the treatment of cervical dystonia and comorbid mental disorders .....	38
<i>Guziy E.A., Sergeev A.V., Tabeeva G.R.</i>	
Analyzing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study .....	44
<i>Kalashnikova A.K., Eliseeva D.D., Andreeva N.A., Zhorzholadze N.V., Ronzina I.A., Bembeeva R.Ts., Venediktova N.N., Kalganova M.R., Sheremet N.L.</i>	
Optic neuritis in various demyelinating diseases .....	52
<i>Sokolova A.A., Anischenko L.I., Zemlyanushin L.S., Rubtsova E.A.</i>	
Experience of cladribine tablets usage in the treatment of multiple sclerosis in the Multiple Sclerosis Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra .....	58
<i>Nikolaevskaya A.O., Tyuvina N.A., Balabanova V.V.</i>	
The influence of the mental state of women with infertility on their reproductive status .....	64
<i>Azimova Yu.E., Skorobogatikh K.V., Osipova V.V., Korobkova D.Z., Vashchenko N.V., Mamkhegov E.Z., Galanina A.S., Guzyi E.A.</i>	
Fremanezumab in real-life clinical practice: specialized headache center experience .....	72
<i>Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Vagina M.A., Vasilenko A.V., Gogvadze T.M., Daniilova T.V., Kirillovskikh O.N., Kovaleva I.Yu., Kornukova Yu.A., Lavrik S.Yu., Larina I.V., Lipatova L.V., Tokareva E.R., Uliitin A.V., Filatova N.V., Yamin M.A.</i>	
Observational study of the effect of perampanel on sleep and daytime sleepiness in adult patients with epilepsy in real-life clinical practice .....	79
<i>Parfenov V.A.</i>	
Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE (ФОРТЕ) observational study .....	88

## CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Shevtsova K.V., Rozhkov D.O., Grishina D.A., Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Kashakanova N.M., Koberskaya N.N., Kosivtsova O.V., Lokshina A.B., Starchina Yu.A., Tyurina A.Yu., Fedorova A.Yu., Parfenov V.A.</i>	
Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons .....	96
<i>Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Tarshilova A.R.</i>	
Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues .....	103
<i>Isaykin A.I., Akhmedzhanova L.T., Golenkova S.S., Koksharova T.S., Busol V.N., Isaykin I.A.</i>	
Cervicobrachial syndrome: diagnostic and treatment algorithms .....	110

## REVIEWS

<i>Vekhina E.A., Kasatkin D.S., Korchevnyi S.E., Bereznyak K.I.</i>	
Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders .....	117
<i>Alizade Kh.I., Ragimova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.</i>	
Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem) .....	123
<i>Bril E.V., Fedorova N.V., Kulua T.K., Zimnyakova O.S.</i>	
Treatment of the early stages of Parkinson's disease. Differences in approaches to the choice of therapy in different countries .....	130
<i>Skiba Ia.B., Polushin A.Yu., Saganova E.S., Sokolov A.S., Polyakova E.A., Yanishevskiy S.N., Vosnyuk I.A.</i>	
Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular diseases – focus on ischemic stroke (a position paper) .....	136
<i>Zalyalova Z.A., Ermakova M.M., Khayatova Z.G.</i>	
Isolated head tremor .....	144

# Эпилепсия и беременность



Власов П.Н.<sup>1</sup>, Ажигова А.М.<sup>2</sup>, Ефимкова Е.Б.<sup>3</sup>, Петрухин В.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и <sup>2</sup>неврологическое отделение Университетской клиники ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», Москва; <sup>4</sup>кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; <sup>2</sup>Россия, 111398, Москва, Кусковская ул., 1А, стр. 4; <sup>3</sup>Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; <sup>4</sup>Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн женщин детородного возраста, больных эпилепсией. Всего от матерей с эпилепсией рождается 0,3–0,4% новорожденных, причем почти у половины этих женщин наблюдаются повторные приступы. В статье рассматриваются вопросы, связанные с подготовкой к беременности, прогностическим влиянием частоты приступов, типа и течения эпилепсии на исходы беременности, а также потенциальные риски, связанные с этим заболеванием. Приведены сводные данные из последних рекомендаций по коррекции терапии и данные об изменении фармакокинетики противоэпилептических препаратов во время беременности. Представлена классификация противоэпилептических препаратов по тератогенному потенциалу и влиянию на развитие и поведение детей. Обсуждаются различные подходы к ведению беременности. Рассмотрены сценарии ведения беременности при плохо контролируемой эпилепсии и эпилептическом статусе, а также коррекция терапии в послеродовом периоде и меры по безопасному уходу за новорожденными.

**Ключевые слова:** эпилепсия; беременность; подготовка к беременности; ведение беременности; противосудорожные препараты; послеродовой период; тератогенез; крупные врожденные пороки развития.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Власов ПН, Ажигова АМ, Ефимкова ЕБ, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-4-11

## Epilepsy and pregnancy

Vlasov P.N.<sup>1</sup>, Azhigova A.M.<sup>2</sup>, Efimkova E.B.<sup>3</sup>, Petrukhin V.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Academic Department of Neurology and <sup>2</sup>Department of Neurology of University Clinic of Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow; <sup>4</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow  
<sup>1</sup>4, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; <sup>2</sup>1A, Kuskovskaya St., Build. 4, Moscow 111398, Russia; <sup>3</sup>22a, Pokrovka St., Moscow 101000, Russia; <sup>4</sup>61/2, Shepkina St., Moscow 129110, Russia

There are currently about 15 million women of childbearing age worldwide who suffer from epilepsy. Overall, 0.3–0.4% of newborns are born to mothers with epilepsy, and almost half of these women experience recurrent seizures. The article discusses issues related to pregnancy planning, the prognostic impact of seizure frequency, type and course of epilepsy on pregnancy outcomes, and potential risks associated with this condition. Summarized data from the latest recommendations for correction of therapy and data on changes in the pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy are presented. A classification of antiepileptic drugs according to their teratogenic potential and their effect on the development and behaviour of the child is presented. Various approaches to pregnancy management are discussed. In addition, scenarios for pregnancy management in poorly controlled epilepsy and status epilepticus are discussed as well as adjustment of therapy in the postpartum period and measures for the safe care of newborns.

**Keywords:** epilepsy; pregnancy; pregnancy planning; pregnancy management; anticonvulsants; postpartum period; teratogenesis; major congenital malformations.

**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Vlasov PN, Azhigova AM, Efimkova EB, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-4-11

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн женщин детородного возраста, больных эпилепсией [1]. Распространенность эпилепсии среди беременных женщин составляет 0,33–0,49% [2, 3]. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией, а повышение эффективности терапии эпилепсии на протяжении последних 20 лет с применением новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) привело к четырехкратному увеличению числа беременностей у больных эпилепсией женщин [4].

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн женщин детородного возраста, больных эпилепсией [1]. Распространенность эпилепсии среди беременных женщин составляет 0,33–0,49% [2, 3]. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией, а повышение эффективности терапии эпилепсии на протяжении последних 20 лет с применением новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) привело к четырехкратному увеличению числа беременностей у больных эпилепсией женщин [4].



### Динамика частоты приступов во время беременности

В ряде исследований было показано, что ремиссия по приступам на протяжении  $\geq 9$  мес до зачатия позволяет надеяться на их отсутствие во время беременности [5].

В проспективном обсервационном многоцентровом когортном исследовании P.B. Pennell и соавт. [6] сравнили частоту приступов суммарно во время беременности и в течение первых 6 нед после родов (период наблюдения I) с частотой в послеродовом периоде (последующие 7,5 мес после беременности; период II) у 299 женщин. Контрольную группу ( $n=93$ ) составили небеременные женщины с эпилепсией. Неизменная частота, учащение и урежение приступов с нарушенным сознанием как в группе беременных, так и у небеременных женщин практически совпадали и составили: неизменная частота — 63% у беременных и 65% у небеременных, урежение — соответственно в 14 и 11% случаев; учащение — в 23 и 25%.

Согласно результатам наиболее многочисленного исследования EURAP (3806 беременностей), отсутствие приступов во время беременности отмечено в 66,6% случаев. При идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) показатель составлял 73,6%, а при фокальной эпилепсии (ФЭ) — 59,5% [7]. Был зарегистрирован 21 случай эпилептического статуса (из них 10 судорожных): ни одного с материнской смертностью и только один с последующим мертворождением [7].

В одноцентровом исследовании (114 беременностей) P.E. Voinescu и соавт. [8] была выявлена четкая зависимость более доброкачественного течения ИГЭ во время беременности и ФЭ не лобной локализации, особенно при достижении контроля над приступами до беременности за 9-месячный период. Более углубленный анализ результатов выявил учащение приступов во время беременности у пациенток с лобной эпилепсией (75%) при отсутствии исходного контроля над приступами до беременности в сравнении с 33% в случае, если до беременности контроль над приступами был достигнут. Данное соотношение сохранялось в случае ФЭ иной локализации, однако оно было несопоставимо более низким (26 и 5% соответственно).

В обсервационном когортном исследовании (Нигерия) была показана более высокая вероятность приступов во время беременности при структурной ФЭ посттравматической ( $p=0,013$ ) и инфекционной этиологии ( $p=0,041$ ). Также авторами было отмечено, что отсутствие приступов до беременности на протяжении менее чем 6 мес неблагоприятно сказывается на исходе беременности ( $p=0,043$ ) [2].

Обзор M.J. Eadie [9] посвящен анализу динамики приступов во время беременности за последние 50 лет. Наблюдалась тенденция к ухудшению контроля над эпилептическими приступами. Факторами этого ухудшения оказались: применение ПЭП с меньшим тератогенным потенциалом, некомплаентность, проэпилеп-

тическое влияние женских половых гормонов, более неблагоприятное течение ФЭ по сравнению с ИГЭ, ремиссия по приступам до зачатия на протяжении менее чем 9–12 мес, применение политерапии (вероятно, как результат фармакорезистентного течения заболевания). Кроме этого, негативное влияние на течение эпилепсии во время беременности оказывают: несоблюдение режима сон-бодрствование (особенно при ИГЭ); рвота беременных; тревога и депрессия [4].

Как следует из данных табл. 1, практически во всех публикациях за последние 10 лет отмечается тенденция к учащению приступов во время беременности [9].

В ограниченном числе исследований, посвященных динамике заболевания во время беременности при отсутствии терапии ПЭП, приступы также учащались [14].

Наш опыт свидетельствует о невозможности прогнозирования влияния предшествующей беременности на течение настоящей [4].

Подытоживая вышеизложенное, можно отметить, что при достижении контроля над приступами на протяжении 9 мес до беременности высока вероятность сохранения данного состояния во время беременности [5]; вероятность отсутствия приступов во время беременности при ФЭ составляет 59,5%, при ИГЭ — 73,6%, в среднем — 66,6% [7]; лобная ФЭ наиболее часто обостряется во время беременности в сравнении с ФЭ другой локализации [8], вероятность учащения приступов во время беременности выше при структурной ФЭ (травмы/энцефалит) [2]; эпилептический статус при беременности наблюдается в 0,55% случаев [7]. Большое значение в удержании стабильного состояния во время беременности имеют комплаентность, исключение курения и употребления алкоголя, наркотиков, достаточный ночной сон (особенно в случае ИГЭ), выявление и своевременная терапия тревоги/депрессии [4].

### Эпилептические приступы: риск для матери и плода

Основной аксиомой о необходимости применения ПЭП является предотвращение судорожных приступов во время беременности, которые максимально неблагоприят-

Таблица 1. Динамика эпилептических приступов во время беременности (по [9], с дополнением)  
Table 1. Dynamics of epileptic seizures during pregnancy (according to [9], with addition)

Исследование	Число беременностей	Число женщин	Урежение	Учащение
Battino D. и соавт., 2013 [7]	3806	3451	12%	15,8%
Reisinger T.L. и соавт., 2013 [10]	115	95	17,4%	38,3%
Cagnetti C. и соавт., 2014 [11]		272	17,5%	23,4%
La Neve A. и соавт., 2015 [12]	56		8%	19%
Shahla M. и соавт., 2018 [13]		94	25,5%	28,7%
Pennell P.B. и соавт., 2020 [6]		351	14%	23%
Voinescu P.E. и соавт., 2022 [8]	114	99	—	ФЭ — 21,1%; ИГЭ — 5,3%

но влияют на мать и плод/ребенка. Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) и фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические (БТКП) оказывают наиболее неблагоприятное влияние на мать (возможность черепно-мозговой травмы, повреждения конечностей, травмы позвоночника, тупой травмы живота, гипоксия, лактат-ацидоз [4], SUDEP [15] и др.) и плод (асфиксия, гипоксия, травма [1], дистресс-синдром [16], возможное снижение размеров и массы новорожденного и преждевременные роды [17]). Все остальные приступы, если они не связаны с падением беременной, оказывают минимальное влияние [4].

В настоящее время не доказана связь между приступами и возникновением у плода врожденных пороков развития (ВПР) [1], однако предпосылки к их возникновению существуют при затяжных ГТКП, БТКП или статусе ГТКП — вследствие выраженной гипоксии и ацидоза. В зависимости от сроков беременности, на которых развился приступ, может случиться выкидыш. В то же время в проспективных ис-

следованиях влияние ГТКП на развитие нервной системы оказалось не доказанным [18, 19].

#### Фармакокинетика ПЭП во время беременности

Во время беременности, начиная с ранних сроков, отмечаются выраженные изменения фармакокинетики ПЭП, включая изменение всасывания, увеличение объема распределения, повышенную почечную экскрецию и индукцию печеночного метаболизма. Суммарные данные по прогнозированию концентрации ПЭП во время беременности при неизменной суточной дозе представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, наиболее нестабильная фармакокинетика во время беременности отмечается при применении ФБ, ФНТ, ОКС, ЛТД, ТПМ, ЛЕВ, ЗНС, вплоть до критического снижения до 65% от уровня до беременности [10, 20, 21]. При этом понижение концентрации уже на 35% может приводить к учащению эпилептических приступов.

Таблица 2. Суммарные данные по прогнозированию концентрации ПЭП во время беременности при неизменной суточной дозе (по [1], с изменениями)

Table 2. Summary data on the prediction of concentration of anticonvulsants during pregnancy at a constant daily dose (according to [1], with modifications)

ПЭП	Снижение концентрации в сыворотке крови препарата	свободной фракции препарата	Рекомендации по выполнению ТЛМ
ФБ	До 55%	До 50%	Рекомендован
ФНТ	60–70%	20–40%	Рекомендовано определение концентрации свободной фракции ПЭП
КБЗ	0–12%	Нет снижения	Необязательно
ВПК	До 23%	« «	Необязательно, при проведении ТЛМ — определение концентрации свободной фракции ПЭП
10-моногидрокси-производный метаболит ОКС	36–62%	Неприменимо	Рекомендован
ЛТД	У 77% пациентов в популяции: снижение на 69%. У 23% пациентов в популяции: снижение на 17%	«	«
ТПМ	До 30%	«	«
ЛЕВ	40–60%, с максимальным снижением в I триместре	«	«
ЗНС	До 35%, но данных мало	«	«

**Примечание.** ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; ФБ — фенobarбитал; ФНТ — фени-тоин; КБЗ — карбамазепин; ВПК — вальпроевая кислота; ОКС — окскарбазепин; ЛТД — ламотриджин; ТПМ — топирамат; ЛЕВ — левитирацетам; ЗНС — зонисамид.

#### Влияние ПЭП на рост и развитие плода

Влияние применения моно- или политерапии ПЭП на рост и физическое развитие плода изучалось на основании ряда национальных регистров и популяционных исследований (Австралия, Дания, EURAP, Финляндия, NAAPR, NEAD, Норвегия, Россия [22], Швеция, Регистры эпилепсии и беременности Великобритании и Ирландии — UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers). Полученные результаты свидетельствуют о возможной внутриутробной задержке роста плода различной выраженности при применении матерью во время беременности политерапии, а также монотерапии такими ПЭП, как примидон, ФНБ, КБЗ, ВПК, ТПМ, ЗНС, с наибольшим негативным влиянием среди новых ПЭП у ТПМ [1].

#### Тератогенез

В настоящее время установлены ПЭП с минимальным (ЛТД и ЛЕВ), умеренным (ФБ, ТПМ) и максимальным (ВПК) тератогенным потенциалом (табл. 3) [1]. Вместе с тем, по результатам общенационального когортного исследования, проведенного во Франции (n = 1 886 825), показано отсутствие для ЛТД, ЛЕВ, ОКЗ и КБЗ значимых ассоциаций с ВПР [23]. Для препаратов с высоким и умеренным риском врожденных мальформаций показана прямая зависимость возрастания частоты ВПР от повышения суточной дозы, преимущественно для ВПК [1].

## Влияние ПЭП на развитие и поведение ребенка

При «когнитивном тератогенезе», как и при структурном/анатомическом тератогенезе, «пальма первенства» принадлежит препаратам ВПК, сопряженным с дозозависимым риском в отношении возникновения когнитивных нарушений, нарушений развития нервной системы, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [28], проблем развития в младенчестве [29], снижения IQ и когнитивных функций в детстве [30] и в школьном возрасте [31]. Прием даже малых доз ВПК (<400 мг/сут) был связан со снижением вербального IQ и повышенной потребностью в образовательной помощи [18, 19, 32].

Согласно данным исследований, КБЗ достоверно не вызывает серьезных нейроповеденческих нарушений [19, 33, 34]. По показателю IQ дети, рожденные от матерей, получавших ФНТ, демонстрировали лучшие результаты, чем дети, подвергшиеся воздействию вальпроата, и сопоставимые показатели с детьми матерей из групп монотерапии КБЗ и ЛТД [19, 32]. В другом исследовании дети, матери которых во время беременности получали ЛТД, по IQ были сопоставимы с детьми из контрольной группы [19], а по показателям раннего развития и школьного периода ЛТД показали лучшие результаты в сравнении с детьми, матери которых получали ВПК [18].

В отношении ЛЕВ, ТПМ и других ПЭП имеются ограниченные сведения об их влиянии на когнитивные способности и поведение в более позднем детском возрасте [1]. Следует отметить, что отсутствие доказательств вреда не должно восприниматься как свидетельство безопасности того или иного ПЭП. При подготовке к беременности следует обсуждать с пациентками имеющуюся на настоящий момент информацию о риске и пользе отдельных ПЭП.

## Ведение беременности при эпилепсии

**Лекарственная терапия.** Согласно последним рекомендациям рабочей группы по оказанию помощи женщинам во время беременности, для ЛТД, ЛЕВ, ОКС и, в меньшей степени, для КБЗ не выявлено значимых ассоциаций их применения во время беременности с возникновением врожденных мальформаций у плода [1]. Аксиомой считается не допускать применения препаратов ВПК и ФНБ у женщин детородного возраста [35]. В случае невозможности отмены ВПК следует проводить терапию двумя ПЭП на минимальной дозе ВПК, используя в качестве дополнительного препарата ЛТД, ЛЕВ, ОКС или КБЗ.

**Назначение фолиевой кислоты (ФК).** В ряде исследований было показано, что при добавлении фолатов отмечается уменьшение числа врожденных пороков сердца [36], снижение расстройств аутистического спектра [37] и повышение IQ [18] у детей, рожденных от матерей с эпилепсией, принимавших ПЭП. Также описаны риски назначения повышенных доз ФК: повышение риска развития онкологических заболеваний, когнитивных расстройств и расщепления нёба [38].

В отношении применения суточной дозы ФК рекомендации существенно различаются — от 0,4 мг/сут [20] до 5 мг/сут [1]. Высокий риск незапланированных беременностей предполагает необходимость женщинам детородного возраста принимать фолаты в дозе по крайней мере 0,4 мг/сут.

Дозы свыше 0,4 мг/сут рекомендуются в случае выявления мальформаций в семейном анамнезе. В своей работе мы рекомендуем использовать регулярный прием ФК 3 мг за 1–2 мес до зачатия и на протяжении первых 12 нед беременности [39].

**Подготовка к беременности.** Основной задачей невролога-эпилептолога является достижение медикаментозной ремиссии эпилепсии на протяжении как минимум 9 мес перед планируемой беременностью с использованием монотерапии на минимальной дозе ПЭП. Практика показывает, что в большинстве случаев бывает достаточным период без приступов 6 мес, однако требуется дальнейшее накопление материала по данной проблеме [4]. Необходимость постоянного приема ПЭП обосновывается положением, согласно которому «генерализованный судорожный приступ опаснее для пациентки и ее ребенка, нежели постоянный прием ПЭП» [1, 4, 22, 39]. Кроме того, обязательно исключение соматической патологии, прежде всего анемии, и определение функционального состояния печени и почек, участвующих в метаболизме и выведении ПЭП.

Алгоритм подготовки к беременности и ведения беременности представлен на рисунке.

Во время беременности, начиная с конца I триместра, вследствие повышения почечного кровотока возможно снижение концентрации ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ЗНС, ФНБ, бензонала, ФНТ. Концентрация ЛТД в крови может снижаться до 3 раз. Соответственно, врач должен знать исходный уровень в крови этих ПЭП до беременности и стремиться поддерживать этот уровень. Эксперты Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) рекомендуют контроль концентрации данных ПЭП каждые 4 нед. Клинически значимым снижением концентрации является понижение уровня в крови на  $\frac{1}{3}$ . В этой ситуации суточная доза ПЭП увеличивается на 30–50%.

Таблица 3.

*Распространенность основных врожденных пороков развития при применении монотерапии, по данным четырех проспективных регистров (по [1], с дополнением)*

Table 3.

*Prevalence of major congenital malformations on monotherapy, according to four prospective registries (according to [1], with amendment)*

ПЭП	Частота врожденных пороков развития, %			
	EURAP [24]	NAAPR [25]	Великобритания и Ирландия [26]	Австралия [27]
КБЗ	5,5	3,0	2,6	5,5
ВПК	10,3	9,3	6,7	13,8
ФНБ	6,5	5,5	—	—
ТПМ	3,9	4,2	4,3	2,4
ЛТД	2,9	2,0	2,3	4,6
ЛЕВ	2,8	2,4	0,7	2,4
ФНТ	6,4	2,9	3,7	—
ОКС	3,0	2,2	—	—

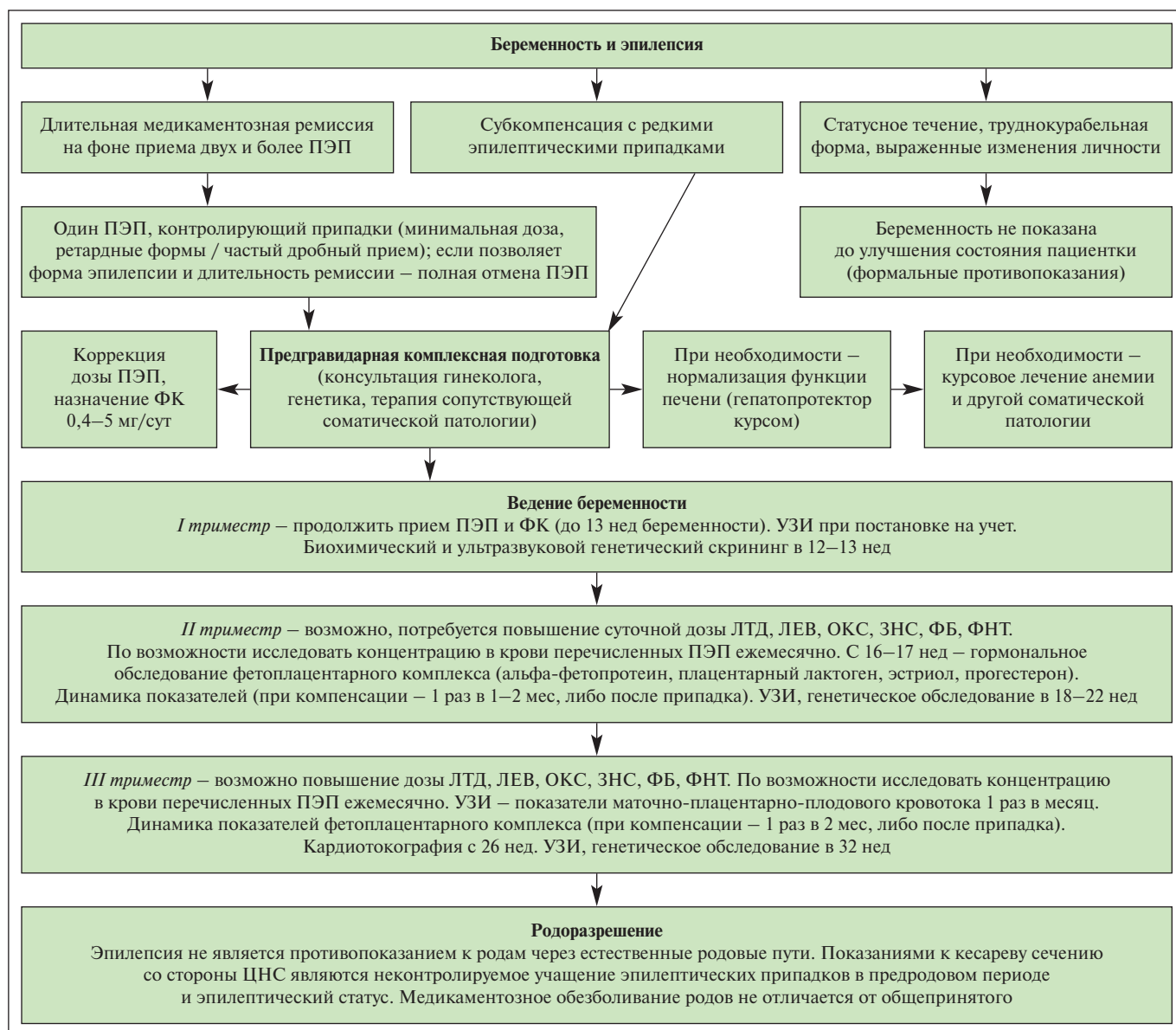
При невозможности исследовать концентрацию ПЭП во время беременности рекомендуется в конце I триместра повысить суточную дозу на 30–50% пациенткам, которые получали минимальную дозу ПЭП, имели ГТКП (и другие приступы, при которых возможно падение) или принимали ПЭП с изменчивой фармакокинетикой (ЛТД, ЛЕВ, ОКС, ЗНС, ФНБ, ФНТ). Вопрос повышения суточной дозы следует также рассмотреть в случае недлительной, нестойкой ремиссии, у пациенток с грубыми структурными изменениями головного мозга, при проведении политерапии с включением в схему ПЭП с изменяемой фармакокинетикой [1].

**Вспомогательные репродуктивные технологии.**

При проведении экстракорпорального оплодотворения с применением высоких доз эстрогенов возможен рецидив эпилептических припадков вследствие проэпилептического влияния эстрогенов, а также снижение концентрации ЛТД

в крови под их влиянием в 2 раза и более. При длительной, стойкой медикаментозной клинической ремиссии рекомендации сводятся к регулярному приему ПЭП и соблюдению режима сна и бодрствования. При недостаточно компенсированном состоянии основного заболевания перед проведением процедуры стимуляции яичников желательно исследовать уровень ПЭП в крови исходно и на фоне введения половых гормонов [39]. При понижении концентрации ПЭП на  $\frac{1}{3}$  рекомендовано повышение суточной дозы на 30–50%. Если же определение концентрации ЛТД невозможно, перед проведением экстракорпорального оплодотворения дозу ПЭП следует повысить на 50%.

**Ведение беременности.** Формальными противопоказаниями к вынашиванию беременности являются: труднокурабельная эпилепсия с частыми эпилептическими приступами, сопровождающимися падениями, ГТКП или фокаль-



Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родоразрешения пациенток с эпилепсией [40]  
 Algorithm for pregnancy planning, pregnancy management and delivery in patients with epilepsy [40]



ными приступами с переходом в БТКП; статусное течение эпилепсии; выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода [4, 39]. Формальными они являются вследствие того, что если женщина решит забеременеть, то неврологи и акушеры обязаны будут использовать все возможности для сохранения наступившей беременности.

Учитывая определенный риск развития ВПР, обязательной является консультация генетика. По показаниям проводятся инвазивные методы генетического исследования.

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения неврологом составляет 1 раз в 2 мес, акушером-гинекологом — согласно нормативам. При наблюдающихся фокальных приступах регулярность наблюдения неврологом — 1 раз в месяц; акушером-гинекологом — 1 раз в 2–3 нед. Следует настоятельно рекомендовать пациенткам и их родственникам обращаться к epileптологу при любом учащении эпилептических припадков.

Определение концентрации ПЭП проводится при компенсированном течении эпилепсии — 1 раз в 2 мес и реже, при наблюдающихся приступах — 1 раз в месяц или при каждом обращении беременной к неврологу. На практике в I триместре беременности следует обязательно исследовать концентрации ПЭП с изменяющейся фармакокинетикой: ЛТД, ЛЕВ, ОКС, ФБ, ТПМ, ЗНС, так как в конце I триместра вследствие усиления почечного кровотока повышается клиренс и их концентрация может снижаться. В отношении ЛТД играет роль не только почечный кровоток, но и изменение фармакокинетики: повышается глюкуронизация и конъюгация препарата, что может суммарно снизить концентрацию ЛТД в 3 раза [41, 42].

**Эпилептический статус.** Статус ГТКП и фокальных приступов с переходом в БТКП лечится в соответствии с рекомендациями 2022 г. [43, 44]. Наряду с общепринятыми акушерскими показаниями, эпилептический статус, неконтролируемое учащение эпилептических припадков в предродовом периоде являются основанием к проведению кесарева сечения [39]. Статус фокальных приступов без изменения и с изменением сознания, статус абсансов не являются показанием к прерыванию беременности или кесареву сечению. Кесарево сечение осуществляется во всех случаях по акушерским показаниям, за исключением статуса ГТКП и БТКП в предродовом периоде.

**Роды, обезболивание, исходы беременности.** Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути. Медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличаются от обычного.

У всех женщин, прошедших предгравидарную подготовку, в подавляющем большинстве случаев беременность и основное заболевание (эпилепсия) протекали благоприятно: 78% женщин находились в ремиссии на протяжении всей беременности; 20% женщин благополучно выносили беременность без ПЭП, 80% — получая монотерапию с минимально эффективными дозами ПЭП. Из осложнений беременности наблюдались: угроза прерывания, анемия, токсикоз, гестоз, — причем протекали эти осложнения преимущественно в легкой форме и регрессировали на фоне проводимого лечения. Частота врожденных мальформаций и микроаномалий у новорожденных не превышала общепопуляционную [4].

**Ведение послеродового периода.** В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде настоятельно рекомендуется соблюдение регулярности приема ПЭП и режима отдыха [1, 4].

Снижение потребности в ПЭП после родов обуславливает возможность их передозировки из-за относительного повышения концентрации препаратов вследствие снижения массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции ПЭП и некоторых других факторов. В послеродовом периоде следует возвратиться к суточной дозе, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза ПЭП во время беременности повышалась). Нормализация фармакокинетики ЛТД происходит на протяжении 3 нед послеродового периода [1]. На практике признаков передозировки ПЭП в послеродовом периоде мы не наблюдали [39].

Опасность для ребенка представляют любые эпилептические приступы с изменением сознания и приступы с возможным падением: ГТКП, фокальные с переходом в БТКП, атонические, миоклонические, миоклонико-тонико-клонические. При сохраняющихся приступах либо угрозе их возникновения/рецидива рекомендуется постоянное нахождение с роженицей кого-то из родственников для помощи в уход за ребенком [39]. Кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа. Отказ от грудного вскармливания новорожденного совершенно не обоснован, так как попадание ПЭП в кровь ребенка во время беременности обычно выше, чем с молоком матери [1].

В настоящий момент недостаточно данных, подтверждающих либо опровергающих необходимость назначения витамина К новорожденному в раннем послеродовом периоде при применении ПЭП, стимулирующих систему цитохрома P450 [20]. В своей работе мы не назначали дополнительно витамин К, так как ранее проведенные исследования свидетельствуют о сбалансированности системы гемостаза у новорожденных вне зависимости от применяемого ПЭП [45].

### Заключение

По проблеме «Эпилепсия и беременность» работа ведется постоянно, однако многое еще предстоит изучить. Трудности анализа публикаций заключаются в малой выборке наблюдений, недостаточном уровне качества проводимых исследований, этической невозможности проведения двойных слепых плацебоконтролируемых исследований и пр., поэтому основные рекомендации по ведению «эпилепсии при беременности» / «беременности при эпилепсии» основаны на экспертных мнениях, а не на доказательствах. Однако неуклонное, поступательное продвижение на этом пути очевидно, особенно за последние годы. Существенным достижением следует считать публикацию «Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy» [1, 46], в которой рассмотрены основные проблемы, направления дальнейших исследований и рекомендации по подготовке и ведению беременности у больных эпилепсией. Этой же группой исследователей в 2020 г. был проведен глобальный опрос национальных отделений ILAE. Было установлено, что во многих странах используются устаревшие или чрезмерно общие руководства по проблеме, в то время как информация ежегодно существенно обновляется. Планируется создание серии страниц ILAE в Wikipedia, содержащих рекомендации по беременности у женщин с эпилепсией [47].

1. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
2. Watila MM, Beida O, Kwari S, et al. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: one year prospective study. *Seizure.* 2015 Mar;26:7-11. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.007. Epub 2015 Jan 14.
3. De Lima Leite M, Toporcov TN, Pai JD, da Silva JC. Socio-demographic profiles and obstetrics outcomes of pregnant women with epilepsy in a vulnerability State, Brazil. *PLoS One.* 2022 Jul 20;17(7):e0271328. doi: 10.1371/journal.pone.0271328
4. Карлов ВА, Власов ПН, Петрухин ВА и др. Глава 32.3 «Эпилепсия и беременность». В кн.: Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Издательский дом «БИНОМ»; 2019. С. 672-91. [Karlova VA, Vlasov PN, Petrukhin VA, et al. Chapter 32.3 Epilepsy and pregnancy. In: Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epilepsy in children and adults, women, and men. A Guide for Physicians]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: BINOM Publishing House; 2019. P. 672-91 (In Russ.)].
5. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy — Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1229-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x
6. Pennell PB, French JA, May RC, et al; MONEAD Study Group. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2547-56. doi: 10.1056/NEJMoa2008663
7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013 Sep;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302. Epub 2013 Jul 12.
8. Voinescu PE, Ehler AN, Bay CP, et al. Variations in Seizure Frequency During Pregnancy and Postpartum by Epilepsy Type. *Neurology.* 2022 Feb 22;98(8):e802-e807. doi: 10.1212/WNL.0000000000013056. Epub 2021 Dec 10.
9. Eadie MJ. Pregnancy and the Control of Epileptic Seizures: A Review. *Neurol Ther.* 2021 Dec;10(2):455-68. doi: 10.1007/s40120-021-00252-5. Epub 2021 May 14.
10. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct;29(1):13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026. Epub 2013 Aug 2.
11. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology.* 2014 Jul 22;83(4):339-44. doi: 10.1212/WNL.0000000000000619. Epub 2014 Jun 18.
12. La Neve A, Boero G, Francavilla T, et al. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci.* 2015 Jan;36(1):79-83. doi: 10.1007/s10072-014-1908-0. Epub 2014 Jul 29.
13. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):459-64. doi: 10.1007/s13760-018-0974-0. Epub 2018 Jul 6.
14. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Does pregnancy per se make epilepsy worse? *Acta Neurol Scand.* 2016 May;133(5):380-3. doi: 10.1111/ane.12479. Epub 2015 Sep 8.
15. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):e72-4. doi: 10.1111/epi.12621. Epub 2014 Apr 22.
16. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol.* 2005 Aug;62(8):1304-5. doi: 10.1001/archneur.62.8.1304
17. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):979-84. doi: 10.1001/archneurol.2009.142
18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23.
19. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182. Epub 2014 Dec 24.
20. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1247-55. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x
21. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology.* 2018 Sep 25;91(13):e1228-e1236. doi: 10.1212/WNL.00000000000006240. Epub 2018 Sep 5.
22. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горошкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25. [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
23. Blotiere PO, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019 Jul 9;93(2):e167-e180. doi: 10.1212/WNL.00000000000007696. Epub 2019 Jun 12.
24. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):530-8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8. Epub 2018 Apr 18.
25. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012 May 22;78(21):1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39. Epub 2012 May 2.
26. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep;85(9):1029-34. doi: 10.1136/jnnp-2013-306318. Epub 2014 Jan 20.
27. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs — an update. *Acta Neurol Scand.* 2014 Oct;130(4):234-8. doi: 10.1111/ane.12280. Epub 2014 Jul 18.
28. Huber-Mollesma Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia.* 2019 Jun;60(6):1069-82. doi: 10.1111/epi.15968
29. Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013 Aug;54(8):1462-72. doi: 10.1111/epi.12226. Epub 2013 Jul 19.

30. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):396-404. doi: 10.1093/brain/awq352. Epub 2011 Jan 11.
31. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1943-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000003157. Epub 2016 Aug 31.
32. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2
33. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014 Aug;168(8):729-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118
34. Elkaer LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1;75(6):663-71. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5035
35. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110-23. [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Limitations of the use of valproic acid in girls and women: expansion of contraindications in the instructions for medical use based on real clinical practice data. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(2):110-23 (In Russ.)].
36. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013 Nov 21;5(11):4760-75. doi: 10.3390/nu5114760
37. Bjork M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018 Feb 1;75(2):160-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3897. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1;75(4):518.
38. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):e811-e821. doi: 10.1212/WNL.0000000000006073. Epub 2018 Aug 1.
39. Власов ПН. Глава 5. Эпилепсия. В кн.: Власов ПН, редактор. Неврологическая патология и беременность. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 92-102. [Vlasov PN. Chapter 5. Epilepsy. In: Vlasov PN, editor. *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 92-102 (In Russ.)].
40. Власов ПН, Петрухин ВА, Ахвледиани КН, Лубнин АЮ. Неврологическая патология и беременность. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 216 с. [Vlasov PN, Petrukhin VA, Akhvladiani KN, Lubnin AYU. *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 216 p. (In Russ.)].
41. Reimers A, Helde G, Brathen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res*. 2011 May;94(3):198-205. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.02.002. Epub 2011 Feb 26.
42. Karanam A, Pennell PB, French JA, et al. Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: Relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol*. 2018 Oct;84(4):556-63. doi: 10.1002/ana.25321. Epub 2018 Oct 11.
43. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Москва; 2022. 277 с. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. *Klinicheskiye rekomendatsii "Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey"* [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Epilepsy and status epilepticus in adults and children"]. Moscow; 2022. 277 p. (In Russ.)].
44. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106675. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106675. Epub 2019 Nov 22.
45. Vlasov PN, Drojina GR, Petrukchin VA, et al. Haemostatic parameters of newborns from mothers with epilepsy. *Epileptologia*. 2012;20(1):5-9.
46. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2343-5. doi: 10.1111/epi.16395. Epub 2019 Nov 24.
47. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open*. 2020 Aug 5;5(3):366-70. doi: 10.1002/epi4.12420

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.02.2024/03.05.2024/03.05.2024

#### 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.

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>  
Ажигова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>  
Ефимова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>  
Петрухин В.А. <https://orcid.org/0000-0003-0460-3047>



## Влияние COVID-19



## на умеренные сосудистые когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий: результаты трехлетнего наблюдательного исследования

Воробьева О.В.<sup>1</sup>, Шиндряева Н.Н.<sup>1,2</sup>, Фатеева В.В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; <sup>3</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

<sup>1</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 117556, Москва, ул. Фруктовая, 12; <sup>3</sup>Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; <sup>4</sup>Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Взаимосвязь сосудистых когнитивных нарушений (СКН) и фибрилляции предсердий (ФП) опосредована множеством механизмов, включая сосудистые факторы риска (ФР), наличие которых обуславливает более тяжелое течение COVID-19.

**Цель исследования** — оценить влияние COVID-19 на динамику параметров когнитивного статуса у пациентов с ФП в ходе 36 мес наблюдения.

**Материал и методы.** В наблюдательном исследовании принял участие 51 пациент (19 мужчин и 32 женщины; возраст от 46 до 73 лет, в среднем — 57,7 года), отвечающих критериям включения. Всем участникам исследования исходно и через 36 мес проведено тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). В ходе исследования, совпавшего с пандемией COVID-19, у 25,5% пациентов была документально подтвержденная пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2. В процессе наблюдения пациенты получали стабильную базисную терапию по профилактике модифицируемых сосудистых ФР. Было выделено две группы: группа 1 (n=13) — COVID-19 «+», группа 2 (n=38) — COVID-19 «-». Пациенты группы 1 чаще страдали артериальной гипертензией III стадии (46,2% против 17,9% в группе 2; p<0,05), перенесли ишемический инсульт в анамнезе (38,5% против 5,3% в группе 2; p<0,05), не были привиты вакциной Гам-КОВИД-Вак (23,1% против 73,7% в группе 2; p<0,05).

**Результаты.** У пациентов с ФП после заражения вирусом SARS-CoV-2 отмечено прогрессирование СКН с 22,7±2,1 до 20,2±1,6 балла по MoCA (p<0,05) за счет расстройства управляющих функций, внимания, памяти и речи. Через 36 мес наблюдения в группе 1 число пациентов со значением индекса памяти <7 баллов, свидетельствующим о высоком риске конверсии умеренных когнитивных нарушений в деменцию, возросло на 30,7%, в группе 2 — на 5,3% (p<0,05).

**Заключение.** Выявлено более выраженное прогрессирование СКН у пациентов с ФП, перенесших COVID-19, несмотря на постоянный прием стабильной базисной терапии, направленной на коррекцию модифицируемых сосудистых ФР.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; фибрилляция предсердий; сосудистые факторы риска; long COVID.

**Контакты:** Виктория Вячеславовна Фатеева; v.v.fateeva@mail.ru

**Для ссылки:** Воробьева ОВ, Шиндряева НН, Фатеева ВВ. Влияние COVID-19 на умеренные сосудистые когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий: результаты трехлетнего наблюдательного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-12-18

## Impact of COVID-19 on mild vascular cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: results of a three-year observational study

Vorob'eva O.V.<sup>1</sup>, Shindryaeva N.N.<sup>1,2</sup>, Fateeva V.V.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>2</sup>City Polyclinics No. 2 of Moscow City Health Department, Moscow; <sup>3</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>4</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow

<sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; <sup>2</sup>12, Fruktovaya St., Moscow 117556, Russia;

<sup>3</sup>16, 1<sup>st</sup> Leonova St., Moscow, 129226, Russia; <sup>4</sup>25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

The relationship between vascular cognitive impairment (VCI) and atrial fibrillation (AF) is mediated by multiple mechanisms, including vascular risk factors associated with a more severe course of COVID-19.



**Objective:** to investigate the impact of COVID-19 on the dynamics of cognitive status parameters in patients with AF over an observation period of 36 months.

**Material and methods.** The observational study included 51 patients (19 men and 32 women; age ranged from 46 to 73 years, mean age 57.7 years) who met the inclusion criteria. All study participants were tested at baseline and after 36 months using Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The study took place during COVID-19 pandemic, and 25.5% of patients had documented SARS-CoV-2-associated pneumonia. During the observation period, patients received stable background therapy to prevent modifiable vascular risk factors. Two groups were formed: group 1 (n=13) – COVID-19 “+”, group 2 (n=38) – COVID-19 “–”. Patients in group 1 were more likely to have stage III arterial hypertension (46.2% vs. 17.9% in group 2;  $p<0.05$ ), had a history of ischemic stroke (38.5% vs. 5.3% in group 2;  $p<0.05$ ), were not vaccinated with Gam-COVID-Vac vaccine (23.1% vs. 73.7% in group 2;  $p<0.05$ ).

**Results.** Patients with AF after SARS-CoV-2 virus infection experienced deterioration of VCI from  $22.7\pm 2.1$  to  $20.2\pm 1.6$  points according to MoCA ( $p<0.05$ ) due to impairments in executive functions, attention, memory and speech. After 36 months of observation, the number of patients with a memory index score  $<7$  points, which indicates a high risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia, increased by 30.7% in group 1 and by 5.3% in group 2 ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with atrial fibrillation who had COVID-19 showed a more pronounced progression of cognitive impairment despite the constant use of stable background therapy aimed at correcting modifiable vascular risk factors.

**Keywords:** cognitive impairment; atrial fibrillation; vascular risk factors; long COVID.

**Contact:** Victoria Vyacheslavovna Fateeva; v.v.fateeva@mail.ru

**For reference:** Vorob'eva OV, Shindryaeva NN, Fateeva VV. Impact of COVID-19 on mild vascular cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: results of a three-year observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-12-18

Увеличение средней продолжительности жизни привело к росту числа лиц пожилого и старческого возраста, страдающих когнитивными нарушениями (КН) [1]. Распространенность умеренных КН (УКН) среди населения достигает 6% [2]. УКН нарастают с увеличением возраста и определяются у одного из пяти лиц старше 65 лет [3].

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к распространенным нарушениям сердечного ритма, частота ее встречаемости повышается с возрастом и у пациентов с коморбидной патологией. Наличие ФП в 5 раз увеличивает риск возникновения инсульта, КН и деменции [4]. ФП является независимым предиктором прогрессирования КН [1]. Метаанализ 18 исследований с участием более 3 млн пациентов с ФП, находившихся под наблюдением  $\geq 10$  лет [5], выявил повышенный в 1,37 раза (95% доверительный интервал 1,21–1,55;  $p<0,0001$ ) риск прогрессирования КН. Взаимосвязь ФП и когнитивного дефицита опосредована множеством механизмов, среди которых ведущими причинами развития КН являются сосудистые факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и др. [6].

COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, представляет собой значимую проблему современной мировой медицины [7]. COVID-19 способствует развитию постковидного синдрома, наиболее распространенными симптомами которого являются КН. Проявления КН могут сохраняться в течение нескольких месяцев после купирования острой инфекционной стадии заболевания, что затрудняет полное восстановление пациента [8]. Среди ключевых факторов, которые определяют пролонгацию симптомов COVID-19, могут быть рассмотрены пожилой возраст [9], женский пол [10], АГ [11], ФП [12]. Пациенты с сосудистыми ФР оказались максимально уязвимыми перед вирусом SARS-CoV-2, дестабилизирующим работу ренин-ангиотензиновой системы [13–15]. Нали-

чие сосудистых ФР обуславливает более тяжелое течение COVID-19 [16, 17].

Ассоциированная с возрастом и/или АГ церебральная микроангиопатия (ЦМА) относится к распространенным причинам сосудистых КН (СКН) [18]. Пациенты с ЦМА находятся в зоне риска по заболеваемости и по последствиям COVID-19 [19, 20]. Поэтому исследование траектории развития УКН сосудистого происхождения у пациентов с ФП, перенесших COVID-19, – одно из важнейших направлений, которым должен уделять внимание клиницист.

**Цель исследования** – оценить влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на динамику параметров когнитивного статуса у пациентов с ФП в ходе 36 мес наблюдения.

**Материал и методы.** Наблюдательное клиническое исследование проведено в период с апреля 2019 г. по июнь 2022 г. на базе ГБУЗ «Городская поликлиника №2» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основные критерии включения, невключения и исключения пациентов из наблюдательного исследования представлены в таблице.

На этапе скрининга определялось соответствие пациентов критериям включения и отсутствие критериев невключения. После окончания скрининга и включения пациентов в исследование, во время визита 1 (день  $1\pm 7$  дней), проводили сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, тестирование по шкале МоСА, оценивали и оптимизировали базисную терапию.

Продолжительность исследования составила 36 мес. Основные этапы исследования проводились во время визита 1 (день  $1\pm 7$  дней), затем через 36 мес (визит 2). В промежутке между визитом 1 и визитом 2, через каждые 6 мес, оценивали состояние пациентов на основании сведений, полученных в ходе «телефонных визитов».

Во время визита 2 (месяц  $36\pm 14$  дней) повторно проводили те же процедуры, что и во время визита 1.

**Тестирование по шкале МоСА.** Регистрировали значение МоСА-total – суммарный общий балл, а также показатели МоСА-индексов (баллы). МоСА-индексы оценивали по методике P. Julayanont и соавт. [22]. Для расчета *индекса управляющих функций (ИУФ)* использовалась сумма баллов из следующих доменов шкалы МоСА: «создание альтернирующего пути», «часы», «внимание», «беглость речи», «абстракция» (максимальное значение – 13 баллов); *индекса зрительно-конструктивных навыков (ИЗКН)* – «рисование куба», «рисование часов», «называние животных» (максимальное значение – 7 баллов); *индекса речи (ИР)* – «называние животных», «повторение фразы», «беглость речи» (максимальное значение – 6 баллов); *индекса внимания (ИВ)* – «внимание», «повторение фразы», «повторение слов» (максимальное значение – 18 баллов); *индекса ориентации (ИО)* – «ориентация» (максимальное значение – 6 баллов); для расчета *индекса памяти (ИП)* необходимо сложение количества слов при отсроченном воспроизведении, озвученных без подсказок, с подсказкой по категориям и подсказкой в виде множественного выбора, умноженного на 3, 2 и 1 соответственно, с оценкой от 0 до 15. При отсутствии результатов отсроченного воспроизведения слов с учетом подсказок использовалась сумма баллов домена «память» с оценкой от 0 до 5.

*Основные критерии включения, невключения и исключения пациентов*

*Main criteria for inclusion, non-inclusion and exclusion of patients*

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Амбулаторные пациенты в возрасте от 45 до 80 лет	1. Злокачественные новообразования любой локализации	1. Пациент не прошел процедуру скрининга
2. УКН на основании снижения когнитивных способностей, явно выходящие за пределы возрастной нормы. Отражаются на способностях индивидуума и обращают на себя внимание окружающих. Не приводят к существенным затруднениям в повседневной жизни	2. Деменция ( $\leq 20$ баллов по КШОПС)	2. Ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациента
3. 25 баллов по шкале МоСА. СКН согласно диагностическим критериям VASCOG (2014) [21]	3. ЦМА вследствие других самостоятельных причин (генетических, воспалительных, системных, токсических)	3. Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола
4. Пароксизмальная форма ФП по данным медицинской документации	4. Травмы головы, сопровождавшиеся нарушением сознания, ушибом мозга, или открытые черепно-мозговые травмы	4. Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине
5. Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании	5. Наличие в анамнезе алкоголизма, употребления наркотиков	5. Случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит ему вред
	6. Беременность, кормление грудью	

**Примечание.** МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); VASCOG – Международное общество по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders); КШОПС – Краткая шкала оценки психического статуса.

**Разрешенная терапия.** В течение 36 мес исследования пациенты получали стабильную базисную терапию, направленную на коррекцию наиболее значимых модифицируемых сосудистых ФР – АГ, дислипидемии, гипергликемии, гиперкоагуляции. Подбор и корректировка терапии (отдельных фармакологических классов и конкретных препаратов) проводились индивидуально в соответствии с наличием показаний у каждого пациента и с учетом оценки индивидуальной категории кардиоваскулярного риска.

**Статистический анализ.** Предположение о нормальности распределения данных каждой переменной оценивалось с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены с использованием среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов. Для исходных данных проведен описательный анализ демографических и клинических характеристик. Уровень значимости определен как  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты проводили с использованием программных продуктов Statistica 10.0.

**Движение пациентов в ходе исследования.** Форму информированного согласия на участие в исследовании подписали 64 пациента. Процедуры скрининга не прошли два пациента; таким образом, в исследование были включены

62 пациента. В течение периода наблюдения (36 мес), совпавшего с пандемией COVID-19, данные 11 пациентов были исключены из исследования по различным причинам. Движение пациентов в ходе исследования с детализацией причин исключения представлено на рис. 1.

Пациенты ( $n=51$ ) находились в возрастном диапазоне от 46 до 73 лет (средний возраст – 57,7 года), из них мужчин было 19 (37,3%). У 51 (100,0%) пациента была АГ I–III стадии, у большинства ( $n=29$ ; 56,9%) – АГ II стадии; 43 (84,3%) пациента страдали ишемической болезнью сердца, 37 (72,7 %) – СД 2-го типа, 47 (92,2%) – дислипидемией; 39 (76,5%) – имели повышенный индекс массы тела ( $>30$  кг/м<sup>2</sup>); 7 (13,7%) – перенесли ишемический инсульт (ИИ; максимальный срок от дебюта ИИ до визита 1 составил 6 мес, минимальный – 3 мес, медиана – 4,4 [3,8; 5,3] мес), 3 (5,9%) – инфаркт миокарда (максимальная длительность периода от дебюта инфаркта миокарда до визита 1 – 16 мес, минимальная – 12 мес, медиана – 14 [13,1; 15] мес).

Все пациенты получали препараты базисной терапии, в том числе: антигипертензивные – 51 (100,0%), статины – 48 (94,1%), антикоагулянты – 50 (98,3%), гипогликемические препараты – 38 (74,5%).

Период проведения исследования совпал с пандемией COVID-19; среди включенных пациентов у 13 (25,5%) была документально подтвержденная пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2. Верификацию диагноза осуществляли путем обнаружения рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в материале мазка из носоглотки методом полимеразной цепной реакции и с учетом клинко-рентгенологических критериев вирусного поражения легких.

Максимальная длительность периода от момента верификации SARS-CoV-2 до визита 2 составила 19 мес, минимальная – 6 мес, медиана – 12 [8,3; 17,2] мес.

У 12 (92,3%) пациентов пневмония была умеренной тяжести (КТ-2, поражение легких 25–50%), у 1 (7,7%) – легкой степени тяжести (КТ-1, поражение легких менее 25%).

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции вакциной Гам-КОВИД-Вак (компоненты I, II) была проведена 31 пациенту (60,8%).

Для оценки и сравнения динамики параметров когнитивного фенотипа у пациентов с документально подтвержденной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и без пневмонии было выделено две группы. В группу 1 включены данные 13 пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с SARS-CoV-2, – COVID-19 «+» (n=13), в группу 2 – 38 пациентов без COVID-19 Р COVID-19 «–» (n=38). Среди пациентов группы 1 чаще встречались III стадия АГ (46,2% против 17,9% в группе 2;  $p<0,05$ ) и перенесенный ИИ в анамнезе до момента включения в исследование (38,5% против 5,3% в группе 2;  $p<0,05$ ). Доля пациентов, привитых вакциной Гам-КОВИД-Вак, в группе 1 составила 23,1% (против 73,7% в группе 2;  $p<0,05$ ).

**Результаты. Результаты тестирования по шкале MoCA исходно и через 36 мес исследования.** Исходный суммарный общий балл по шкале MoCA (MoCA-total) составил  $23,7 \pm 2,6$ . При оценке когнитивного фенотипа у пациентов с ФП исходно выявлены мультидоменные расстройства когнитивных функций в виде преимущественного снижения показателей управляющих функций (на 30,8%), памяти (на 34,7%) и внимания (на 16,1%) от соответствующего максимального значения (рис. 2). Через 36 мес исследования отмечено нарастание выраженности SKN в виде уменьшения средних значений показателей шкалы MoCA: MoCA-total и MoCA-индексов (см. рис. 2). Статистически значимые изменения средних баллов показателей шкалы MoCA выявлены для MoCA-total – на -1,6 балла ( $p=0,01$ ), ИУФ – на -1,9 балла ( $p=0,01$ ), ИР – на -1,7 балла ( $p=0,02$ ), ИВ – на -1,9 балла ( $p=0,01$ ), ИП – на -1,6 балла ( $p=0,02$ ).

**Сравнительная характеристика значений шкалы MoCA в группе COVID-19 «+» и группе COVID-19 «–».** В группе 1 выявлено нарастание тяжести SKN в виде уменьшения среднего значения MoCA-total на 2,5 балла ( $p<0,05$ ) через 36 мес исследования. В группе 2 наблюдалось ухудшение

когнитивных функций без статистической значимости – уменьшение среднего значения MoCA-total составило 0,9 балла за 36 мес наблюдения (рис. 3). Таким образом, в группе 1 отмечалось нарастание выраженности КН к визиту 2, в группе 2 негативная динамика КН носила характер тенденции, при различных показателях MoCA-total в двух группах во время визита 1. Средние показатели MoCA-total в сравниваемых группах исходно различались на 2,2 балла ( $p<0,05$ ).

Кроме отрицательной динамики среднего балла MoCA-total, в группе 1 через 36 мес исследования отмечено прогрессирование нарушений управляющих функций, речи, внимания и памяти в виде уменьшения средних баллов

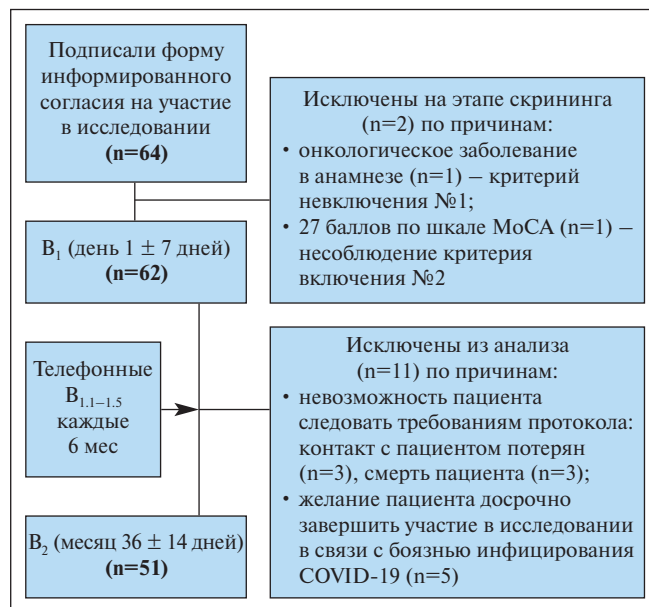


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.  
B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> – очные визиты, B<sub>1.1–1.5</sub> – «телефонные визиты»  
Fig. 1. Transfer of patients during the study

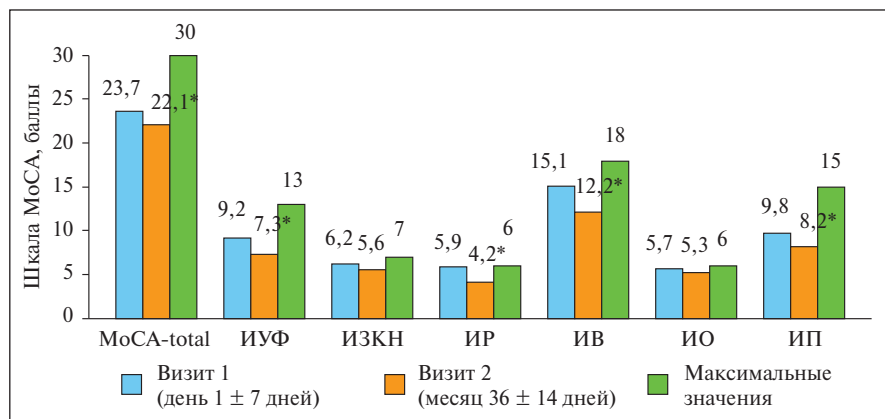


Рис. 2. Параметры когнитивного фенотипа, оцененные по шкале MoCA, исходно и через 36 мес исследования.

\* – различия между визитами статистически значимы ( $p<0,05$ )

Fig. 2. Cognitive phenotype parameters assessed using the MoCA scale at baseline and after 36 months of the study.  
\* – Differences between visits are statistically significant ( $p<0,05$ )

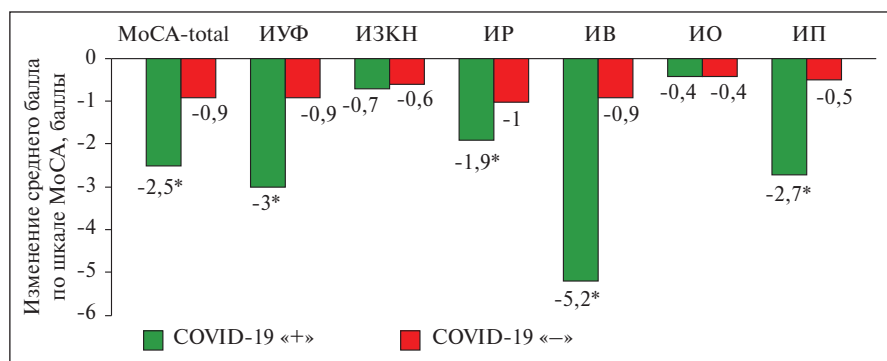
ИУФ, ИР, ИВ и ИП соответственно. В группе 2 выявлено уменьшение среднего балла ИР с  $5,9 \pm 1,6$  во время визита 1 до  $4,9 \pm 1,8$  к визиту 2, изменение среднего значения ИР через 36 мес исследования составило  $-1,0$  балла ( $p < 0,05$ ; рис. 3).

Принимая во внимание сведения о том, что у лиц с КН, имеющих значения ИП  $< 7$  баллов, наблюдается повышенный риск конверсии УКН в деменцию в течение 18 мес [22], мы сравнили доли пациентов с неблагоприятным прогнозом прогрессирования КН в группах COVID-19 «+» и COVID-19 «-».

Во время визита 1 значение ИП  $< 7$  баллов в группе 1 было у 5 (38,5%) пациентов, в группе 2 — у 6 (15,8%) пациентов (критерий Фишера — 1,621;  $p > 0,05$ ). Через 36 мес наблюдения в группе 1 число пациентов с ИП  $< 7$  баллов достигло 9 (69,2%), т. е. доля пациентов возросла на 30,7%, в группе 2 — 8 (21,1%), доля пациентов возросла на 5,3% (критерий Фишера — 3,143;  $p < 0,05$ ). Таким образом, полученные данные дополнительно свидетельствуют в пользу наибольшего риска усугубления мнестического дефицита у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с пациентами без COVID-19.

**Обсуждение.** Полученные результаты продемонстрировали прогрессирование УКН сосудистого генеза преимущественно за счет расстройства управляющих функций, снижения внимания, памяти и нарушений речи у пациентов с ФП, которые получали стабильную базисную терапию, направленную на коррекцию модифицируемых сосудистых ФР, в ходе 36 мес наблюдения.

При этом наблюдалось более выраженное прогрессирование КН у пациентов с ФП, перенесших COVID-19, в то время как среди пациентов без COVID-19 отрицательная траектория КН через 36 мес наблюдения не достигла статистической значимости. Дополнительно мы получили данные, подтверждающие негативное влияние вируса SARS-CoV-2 на когнитивные функции в виде значимого увеличения доли пациентов с высоким риском конверсии УКН в деменцию в группе COVID-19 «+» по сравнению с группой COVID-19 «-».



**Рис. 3.** Изменение среднего балла по шкале MoCA через 36 мес исследования в группах COVID-19 «+» и COVID-19 «-».

\* — различия показателей между группами через 36 мес исследования статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Fig. 3.** Change in the average score on the MoCA scale after 36 months of the study in the COVID-19 «+» and COVID-19 «-» groups.

\* — The differences in the indicators between the groups after 36 months of the study are statistically significant ( $p < 0,05$ )

Наши данные согласуются с результатами итальянского исследования, установившего наличие КН, уязвимость управляющих функций и расстройство способности к вербальному обучению у каждого второго пациента с COVID-19 спустя 4 мес после выписки из стационара [23]. В исследовании с участием 18 пациентов, перенесших COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести без госпитализации в реанимационное отделение, в течение 3 мес после выздоровления наблюдались трудности с концентрацией внимания и нарушения эпизодической памяти [24].

Расстройство управляющих функций, речевые нарушения, снижение памяти и концентрации внимания в структуре СКН являются наиболее уязвимыми параметрами когнитивного статуса у пациентов с ФП и могут длительно сохраняться после острой фазы инфекции на фоне неизменной стабильной базисной терапии, корректирующей модифицируемые сосудистые ФР. Раннее выявление начальных признаков снижения когнитивных функций может помочь отсрочить развитие деменции и минимизировать негативное влияние додементных КН на функциональную независимость пациентов [8, 25].

Согласно нашим результатам, пациенты с УКН и ФП, перенесшие COVID-19, значимо чаще страдали АГ III стадии, имели ИИ в анамнезе и не прививались вакциной Гам-КОВИД-Вак по сравнению с пациентами без COVID-19. Учитывая, что АГ является наиболее часто встречающейся патологией в структуре коморбидности коронавирусной инфекции и имеет взаимосвязи с когнитивным статусом, нестабильное артериальное давление может играть одну из ключевых ролей в прогрессировании КН после COVID-19 [26].

Обсервационное исследование P. Palta и соавт. 2021 г. [27] продемонстрировало, что высокое артериальное давление, связанное в том числе с провоспалительным статусом и окислительным стрессом, функциональными и структурными сосудистыми изменениями и сосудистой дисрегуляцией, может спровоцировать ЦМА, ИИ и деменцию.

**Закключение.** Проведенный нами анализ данных продемонстрировал более выраженное прогрессирование УКН сосудистого происхождения среди пациентов после COVID-19 на фоне базисной стабильной терапии, направленной на коррекцию модифицируемых сосудистых ФР, по сравнению с респондентами без COVID-19. Поэтому чрезвычайно важно оперативно реагировать на начальные мнестические нарушения у данной категории пациентов, когда терапевтические стратегии могут быть максимально эффективными.

**Ограничения исследования.** Проведенное исследование имеет несколько ограничений в виде отсутствия развернутого нейропсихологического обследования и динамического МРТ-анализа.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):105-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):105-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110 (In Russ.)].
2. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
3. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2007;64(3):416-20. doi: 10.1001/archneur.64.3.416
4. Крупенин ПМ, Воскресенская ОН, Напалков ДА и др. Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):55-62. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62 [Krupenin PM, Voskresenskaya ON, Napalkov DA, et al. Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):55-62. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62 (In Russ.)].
5. Zuin M, Roncon L, Passaro A, et al. Risk of dementia in patients with atrial fibrillation: Short versus long follow-up. A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(10):1488-500. doi: 10.1002/gps.5582. Epub 2021 May 27.
6. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):81-5. doi: 10.26442/20751753.2023.2.202220 [Parfenov VA. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):81-5. doi: 10.26442/20751753.2023.2.202220 (In Russ.)].
7. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed 04.03.2024).
8. Боголепова АН, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ и др. Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(26):24-30. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-24-30 [Bogolepova AN, Kovalenko EA, Makhnovich EV, et al. Cognitive impairment after COVID-19: long-term consequences. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(26):24-30. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-24-30 (In Russ.)].
9. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5.
10. Jacobs LG, Gourna Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882
11. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428-42. doi: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15.
12. Terlecki M, Wojciechowska W, Kloczek M, et al. Prevalence and clinical implications of atrial fibrillation in patients hospitalized due to COVID-19: Data from a registry in Poland. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 13;10:1133373. doi: 10.3389/fcvm.2023.1133373. eCollection 2023.
13. Воробьева ОВ. Аффективные нарушения у пациентов с церебральной микроангиопатией в период пандемии COVID-19. *PMЖ*. 2021;(5):35-41. [Vorobyova OV. Affective disorders in patients with cerebral microangiopathy during the COVID-19 pandemic. *RMJ*. 2021;(5):35-41 (In Russ.)].
14. El-Arif G, Farhat A, Khazaal S, et al. The Renin-Angiotensin System: A Key Role in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Molecules*. 2021 Nov 17;26(22):6945. doi: 10.3390/molecules26226945
15. Coto E, Avanzas P, Gomez J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol*. 2021 Mar 9;16:e07. doi: 10.15420/ecr.2020.30. eCollection 2021 Feb.
16. Scutelnic A, Heldner MR. Vascular Events, Vascular Disease and Vascular Risk Factors-Strongly Intertwined with COVID-19. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(11):40. doi: 10.1007/s11940-020-00648-y. Epub 2020 Oct 8.
17. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res*. 2021;128(8):1214-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
18. Воробьева ОВ. Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;3(20):62-9. [Vorobyova OV. Cerebral microangiopathy associated with arterial hypertension and metabolic disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2020;3(20):62-9 (In Russ.)].
19. Крупенин ПМ, Перепелов ВА, Перепелова ЕМ и др. Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):90-5. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201353 [Krupenin PM, Perepelov VA, Perepelova EM, et al. Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):90-5. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201353 (In Russ.)].
20. Owens CD, Pinto CB, Detwiler S, et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2023 Jul;88:101962. doi: 10.1016/j.arr.2023.101962. Epub 2023 May 22.
21. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al; International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.000000000000034
22. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Apr;62(4):679-84. doi: 10.1111/jgs.12742. Epub 2014 Mar 17.
23. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15;22(2):95-7. doi: 10.51893/2020.2.pov2. Epub ahead of print.
24. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa205
25. Головачева ВА, Табеева ГР, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* =

*Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129 (In Russ.)].

26. Moretta P, Ambrosino P, Lanzillo A, et al. Cognitive Impairment in Convalescent

COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Rehabilitation: The Association with the Clinical and Functional Status. *Healthcare (Basel)*. 2022 Mar 4;10(3):480. doi: 10.3390/healthcare10030480

27. Palta P, Albert MS, Gottesman RF. Heart health meets cognitive health: evidence on the role of blood pressure. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):854-67. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00248-9

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.01.2024/17.04.2024/18.04.2024

### 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.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Шиндряева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6560-2756>

Фатеева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>

# Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног



Горбачев Н.А., Обухова А.В., Феденева Л.А., Полужков М.Г.  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

При синдроме беспокойных ног (СБН) часто встречаются тревожные и депрессивные расстройства, в ряде случаев заболевание сопровождается когнитивными нарушениями и ухудшением качества жизни. Основной линией терапии СБН является применение дофаминергических средств. В некоторых случаях прием этих препаратов приводит к осложнению — феномену аугментации, который выражается в усилении проявлений СБН на фоне повышения дозы препарата.

**Цель исследования** — определение клинических и нейрофизиологических особенностей пациентов с СБН с феноменом аугментации.

**Материал и методы.** Обследовано 40 пациентов с СБН: 20 с аугментацией (основная группа, ОГ; 5 мужчин и 15 женщин) и 20 без аугментации (группа сравнения, ГС; 7 мужчин и 13 женщин). Медиана возраста больных ОГ составила 63,5 [56; 71] года, ГС — 62,0 [43,5; 71,5] года. Производилась клиническая оценка при помощи рейтинговой шкалы оценки тяжести СБН (РШ), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА), шкалы тревоги Бека, шкалы депрессии Бека, шкалы качества жизни (SF-36), индекса тяжести инсомнии, теста последовательного соединения цифр (часть А), теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), тестов на фонематическую и семантическую речевую активность. Уровень аугментации оценивался по одноименной рейтинговой шкале. Всем пациентам проводился тест предложенной иммобилизации (ТПИ) для оценки позыва к движению по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и периодических движений конечностей (ПДК) в состоянии бодрствования, а также полисомнографическое исследование.

**Результаты.** При аугментации значимо чаще встречаются расширение площади распространения позыва к движению и других неприятных ощущений по всей поверхности ног ( $p=0,01$ ), болевой дискомфорт в ногах ( $p=0,001$ ), раннее появление симптомов (04:00–18:00;  $p=0,04$ ), укорочение латентного периода появления симптомов ( $p=0,001$ ), подергивания в ногах в состоянии бодрствования ( $p=0,04$ ), прием более высоких доз дофаминергических препаратов ( $p=0,004$ ). При аугментации ниже значение МоСА-теста ( $p=0,01$ ), такие пациенты используют меньше слов в тесте семантической речевой активности ( $p=0,049$ ), имеют более высокий балл по РШ ( $p=0,001$ ) и индексу тяжести инсомнии ( $p=0,02$ ), большее число ПДК в состоянии бодрствования в ТПИ ( $p=0,01$ ) по сравнению с ГС. Не обнаружено значимых различий между группами по возрасту, полу, уровню ферритина, общему баллу по шкале тревоги и депрессии Бека, шкале оценки качества жизни SF-36, тесту последовательного соединения цифр (часть А), тесту последовательного соединения цифр и букв (часть В), тесту на фонематическую речевую активность, показателям полисомнографии (в том числе двигательной активности во сне).

**Заключение.** Феномен аугментации с клинической и нейрофизиологической точек зрения не является просто проявлением более тяжелого течения СБН, а имеет особенности, отражающие патогенез этого состояния. При аугментации пациенты склонны описывать ощущения как болевые, при этом у них увеличивается непроизвольная двигательная активность. Это отражает изменение активности дизэнцефалоспинального пути на фоне избыточной дофаминергической стимуляции.

**Ключевые слова:** синдром беспокойных ног; аугментация; нарушения сна; периодические движения конечностями в состоянии бодрствования.

**Контакты:** Никита Алексеевич Горбачев; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Для ссылки:** Горбачев НА, Обухова АВ, Феденева ЛА, Полужков МГ. Клинико-нейрофизиологическая характеристика феномена аугментации при синдроме беспокойных ног. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-19-25

## Clinical and neurophysiological features of the augmentation phenomenon in restless legs syndrome

Gorbachev N.A., Obukhova A.V., Fedeneva L.A., Poluektov M.G.

I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
18, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Anxiety and depressive disorders are common in restless legs syndrome (RLS); in some cases, the disease is accompanied by cognitive impairment and a deterioration in quality of life. The most important treatment method for RLS is the use of dopaminergic medications. In some cases, the use of these drugs leads to a complication — the phenomenon of augmentation, which manifests itself in an increase in RLS symptoms as the dose of medication increases.

**Objective:** to determine the clinical and neurophysiological characteristics of RLS patients with the augmentation phenomenon.

**Material and methods.** 40 patients with RLS were examined: 20 with augmentation (main group, MG; 5 men and 15 women) and 20 without augmentation (comparison group, CG; 7 men and 13 women). The median age of the patients in the MG was 63.5 [56; 71] years, and 62.0 [43.5; 71.5]

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):19–25

years in the CG. Clinical assessment was performed using the RLS Severity Rating Scale (RS), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Beck Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory, Quality of Life Scale (SF-36), Insomnia Severity Index (ISI), Trail Making Test (Part A), Trail Making Test (part B), phonemic and semantic speech activity tests. All patients underwent suggested immobilization test (SIT) to assess the urge to move on a 10-point numerical rating scale (NRS) and periodic limb movements (PLM) while awake, as well as a polysomnographic examination.

**Results.** Augmentation significantly more frequently resulted in an expansion of the area of distribution of the urge to move and other unpleasant sensations over the entire surface of the legs ( $p=0.01$ ), painful discomfort in the legs ( $p=0.001$ ), early onset of symptoms (04:00–18:00;  $p=0.04$ ), shortening of the latency period for the onset of symptoms ( $p=0.001$ ), twitching in the legs while awake ( $p=0.04$ ), taking higher doses of dopaminergic medications ( $p=0.004$ ). In augmentation, the MoCA score is lower ( $p=0.01$ ), such patients use fewer words in the semantic speech activity test ( $p=0.049$ ), have a higher score on the RS ( $p=0.001$ ) and ISI ( $p=0.02$ ), a greater number of PLMs while awake according to SIT ( $p=0.01$ ) compared to CG. No significant differences were found between groups in terms of age, gender, ferritin level, total score on the Beck Anxiety and Depression Inventory, SF-36 Quality of Life Scale, Trail Making Test (Part A), Trail Making Test (part B), phonemic speech activity test, polysomnography indicators (including motor activity during sleep).

**Conclusion.** From a clinical and neurophysiological point of view, the phenomenon of augmentation is not simply a manifestation of a more severe course of RLS but has features that reflect the pathogenesis of this disorder. During augmentation, patients tend to describe the sensations as painful and their involuntary motor activity increases. This reflects changes in the activity of the diencephalospinal tract due to excessive dopaminergic stimulation.

**Keywords:** restless legs syndrome; augmentation; sleep disorders; periodic limb movements while awake.

**Contact:** Nikita Alekseevich Gorbachev; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**For reference:** Gorbachev NA, Obukhova AV, Fedeneva LA, Poluektov MG. Clinical and neurophysiological features of the augmentation phenomenon in restless legs syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-19-25

Синдром беспокойных ног (СБН) — сенсомоторное расстройство, характеризующееся потребностью двигать ногами в вечернее и ночное время, которая часто (но не всегда) сопровождается неприятными ощущениями, возникновением в состоянии покоя и частичным или полным облегчением при движении [1, 2]. Кроме основных проявлений, входящих в диагностические критерии, СБН сопровождается нарушением сна [3], когнитивными нарушениями [4], тревожными и депрессивными расстройствами [5] и снижением качества жизни, что влияет на социальную значимость этого заболевания [6]. Диагноз СБН ставится клинически, на основании данных опроса и осмотра пациента. Для объективизации двигательных феноменов при СБН, таких как периодические движения конечностей (ПДК) во сне, применяется полисомнография. Показано, что ПДК во сне обнаруживаются при СБН в 80% случаев [7–9]. Основной линией фармакотерапии синдрома являются дофаминергические препараты — агонисты дофаминовых рецепторов и леводопа. При их длительном использовании (>6 мес) в 5–6% случаев развивается парадоксальное усиление проявлений СБН. Такой феномен называют аугментацией [10].

**Цель** проведенного открытого проспективного сравнительного исследования — определение клинических и нейрофизиологических особенностей пациентов с СБН с феноменом аугментации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №11-23 очередного заседания локального этического комитета от 15.06.2023).

**Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациентов с СБН. Диагноз СБН устанавливался на основании критериев, разработанных в 2014 г. [1]. Выборка была разделена на группы по 20 человек — с аугментацией и без нее (дизайн случай-контроль). В основной группе (ОГ) было 5 мужчин и 15 женщин, медиана возраста составила 63,5 [56,0; 71,0] года, в группе сравнения (ГС) — 7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста — 62,0 [43,5; 71,5] года.

Наличие феномена аугментации для распределения в ОГ определялось согласно критериям [11], включавшим один или оба следующих пункта:

1. Более раннее (как минимум на 2 ч) появление неприятных ощущений.
2. Не менее двух из следующих признаков:
  - 1) усиление позыва к движению после повышения дозы дофаминергического препарата или его уменьшение после снижения дозы;
  - 2) уменьшение латентного периода позыва к движению в состоянии покоя;
  - 3) увеличение площади распространения проявлений синдрома;
  - 4) снижение эффективности препарата (длительность приема — не менее 2 мес).

**Критерии включения** в ГС: пациенты в возрасте от 18 до 90 лет, соответствующие критериям СБН, длительно принимающие препараты для лечения СБН (прамипексол, габапентин, прегабалин) в одной терапевтической дозе с положительным эффектом, позволяющим контролировать проявления заболевания, и пациенты, не принимающие препараты для лечения СБН.

**Критерии исключения:** острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение 1 года до исследования; синдром лекарственной зависимости; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; острое воспалительное заболевание кожных покровов нижних конечностей; флебэктомия нижних конечностей; кожный трансплантат на нижних конечностях; выраженная деформация нижних конечностей; психическое заболевание; деменция; полиневропатия.

Во время первого визита пациенты, соответствовавшие критериям включения, заполнили и подписали информированное согласие, прошли клиническое обследование и заполнили анкеты рейтинговой шкалы оценки тяжести СБН (РШ), рейтинговой шкалы оценки тяжести аугментации (при ее наличии), Монреальской шкалы оценки когни-



тивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), шкалы уровня тревоги Бека, шкалы уровня депрессии Бека, шкалы качества жизни SF-36, индекса тяжести инсомнии, теста последовательного соединения цифр (часть А), теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), тестов на фонематическую и семантическую речевую активность.

После опроса и выполнения лабораторного исследования крови на содержание ферритина при втором визите все пациенты прошли тест предложенной иммобилизации (ТПИ). Тест проводился с 19:00 до 20:00 и с 21:00 до 22:00 в палате стационара. Во время теста пациенты с наложенными датчиками для электроэнцефалографии и электромиографии нижних конечностей находились в положении лежа. Целью была оценка позыва к движению ногами по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и числа ПДК в состоянии бодрствования. По окончании теста рассчитывается индекс ТПИ: число ПДК в состоянии бодрствования  $\times 60$  / продолжительность теста (в минутах). Для диагностики СБН чувствительность и специфичность индекса ТПИ  $\geq 40$  эпизодов в час составляют 81 и 81% соответственно [12]. После ТПИ проводилось полисомнографическое исследование по критериям Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) 2023 г.

**Статистическая обработка данных.** Сбор данных и их последующая систематизация осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (разработчик: StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных с распределением, отличным от нормального, указывались медиана (Ме) и межквартильный интервал [25-й; 75-й перцентили]. Учитывая ненормальное распределение результатов, для дальнейшего сравнения непрерывных переменных в группах использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных двух и более независимых групп применялся двусторонний критерий Фишера. Уровень значимости различий принимался за достаточный при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела (ИМТ), возрасту начала заболевания, наследственному анамнезу СБН, уровню ферритина в крови (табл. 1).

По результатам заполнения опросников пациенты обеих групп имели признаки легкой и средней тревожности; легкой депрессии; снижения жизненной активности, социального функционирования, общего состояния здоровья и психического здоровья. Между собой по этим показателям они значимо не различались. При оценке по MoCA-тесту медиана общего балла соответствовала нормальному значению в ГС и была ниже в ОГ. Степень выраженности когни-

тивных нарушений оказалась выше в ОГ ( $p=0,01$ ). В обеих группах отмечалось снижение фонематической и семантической речевой активности (норма  $\geq 18$  слов в минуту), эти показатели оказались хуже в ОГ ( $p=0,049$ ). По итогам теста последовательного соединения цифр (норма  $< 78$  с) и последовательного соединения цифр и букв (норма  $< 273$  с) в обеих группах нарушений выявлено не было, между собой по этому показателю они не различались. Интенсивность выраженности проявлений синдрома по РШ оказалась более высокой в ОГ ( $p=0,001$ ). Кроме того, в ОГ отмечалось большая выраженность нарушений сна по индексу тяжести инсомнии ( $p=0,02$ ; табл. 2).

При аугментации значимо чаще встречалось распространение позыва к движению на бедра и стопы в сочетании с болевыми ощущениями, появление симптомов в утренние (04:00–12:00) и дневные (12:00–18:00) часы, укорочение латентного периода появления ощущений в состоянии покоя, подергивания в ногах в состоянии бодрствования, прием более высоких доз дофаминергических препаратов (табл. 3).

По данным полисомнографии между группами не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) по таким показателям, как общее время сна (ОГ – 336 [166; 371] мин; ГС – 346 [297,5; 414] мин), индекс эффективности сна (ОГ – 58,8 [46,5; 72,7] %; ГС – 68 [57,1; 80,4] %) латентный период сна (ОГ – 54 [13; 131,5] мин; ГС – 47 [21,5; 82] мин), продолжительность 3-й стадии (ОГ – 34 [17; 77,5] мин; ГС – 63 [44; 98] мин). Двигательная активность во сне также не различалась: индекс ПДК во сне составил в ОГ 13 [0; 31], в ГС – 15,3 [7,7; 41,5].

По результатам ТПИ группы значимо различались по числу ПДК в состоянии бодрствования в обеих частях теста. Разницы в интенсивности ощущений по ЧРШ не выявлено не было (табл. 4).

**Обсуждение.** Пациенты с наличием феномена аугментации отличаются от других больных с СБН по ряду клинических и нейрофизиологических характеристик.

Во-первых, они чаще описывают свои ощущения как болевые (в 45% случаев). Это значение превышает обычную частоту описания ощущений как болевых при СБН, которая оценивается в 20% [13]. Тем не менее болевое ощущение

Таблица 1. Антропометрические показатели пациентов  
Table 1. Anthropometric parameters of patients

Показатель	ОГ	ГС	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	63,5 [56; 71]	62 [43,5; 71,5]	0,7
Пол, м/ж	5/15	7/13	0,9
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,5 [72,5; 88,5]	75 [68,5; 92]	1,0
Рост, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	168 [160,5; 173]	170,5 [163; 178,5]	0,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,9 [24,8; 30,3]	27,2 [24,4; 32]	0,4
Возраст начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [18,5; 45]	33,5 [18,5; 61,5]	0,4
Наследственный анамнез СБН	65	55	0,9
Уровень ферритина в крови, мкг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,1 [42,8; 97,8]	81,5 [37,5; 155,4]	0,6

не входит в международные критерии определения феномена аугментации D. Garcia-Vorreguero и соавт. [11].

Мы предполагаем, что более частое появление болевых дескрипторов испытываемых ощущений у пациентов с аугментацией может быть обусловлено особенностями участия гипоталамической зоны A11 в регуляции сенсорного потока. При нормальной работе зона A11 обладает антиноцицептивными свойствами. Нейроны этой зоны заднего гипоталамуса образуют отдельный диэнцефалоспинальный путь, который во время прохождения через ствол мозга разветвляется и заканчивается на нейронах задних рогов и мотонейронах передних рогов (через интернейроны) серого вещества спинного мозга [14, 15]. На фоне дефицита церебрального железа синтез дофамина в нейронах зоны A11 снижается, при этом рецепторы нейронов задних рогов становятся более чувствительными к нему. Показано, что плотность рецепторов к дофамину на уровне поясничных сегментов выше. На фоне циркадианного снижения выработки дофамина в вечернее и ночное время его уровень становится критически низким, чем и объясняют флюктуацию

клинических проявлений СБН. Дофаминергическая терапия компенсирует симптомы за счет либо повышения содержания дофамина в синапсе (препараты леводопы), либо увеличения чувствительности рецепторов к нему (агонисты дофаминовых рецепторов).

Прогрессирование СБН по неизвестному механизму приводит к уменьшению эффективности принимаемых доз препаратов и требует их увеличения. В ряде случаев на фоне повышения дозы возникает парадоксальное усиление симптомов СБН, что и расценивается как аугментация. Ее развитие объясняют тем, что в некоторые периоды времени (днем) дофаминергическая трансмиссия превышает физиологически необходимую. Это приводит к развитию «защитной» десенситизации рецепторов к дофамину за счет снижения их общего числа, изменения конформационных свойств или соотношения различных типов. В итоге повышение дозы препарата начинает усугублять уже имеющиеся проявления СБН, вместо того чтобы компенсировать их. Непонятно, почему этот феномен развивается у относительно небольшого (5–6%) числа больных СБН, получающих терапию.

Предполагают, что в этом участвуют определенные генетические факторы, например, выпадение аллеля CG1826 гена *BTBD9*, отвечающего за нормальное строение мембраны дофаминергических нейронов и определяющего конформационные свойства рецепторов к дофамину. Этим же объясняют более частое описание ощущений при СБН при аугментации как болевых, поскольку наличие этого дефекта связывают с недостаточностью функции D1-рецепторов нейронов задних рогов, участвующих в воротном контроле [15–17].

Во-вторых, нами было обнаружено, что пациенты с аугментацией чаще отмечают подергивания в ногах (ПДК в состоянии бодрствования). Развитие этих двигательных феноменов также объясняют с точки зрения нарушения функции диэнцефалоспинального пути. Нейроны зоны A11 участвуют в регуляции не только чувствительной сферы, но и двигательной активности. Относительный дефицит дофамина в ночное время при СБН приводит к ухудшению церебрального контроля над спонтанной двигательной активностью спинного мозга, одним из проявлений чего служат ПДК.

При компенсации дофаминергической трансмиссии дофаминергическими препаратами на фоне лечения СБН они регрессируют. Однако при длительном применении этих средств на фоне лечения возникает феномен десенситизации рецепторов, что приводит к патологическому усилению двигательных симптомов, в том

Таблица 2. Сравнение показателей эмоционального состояния, когнитивного статуса и выраженности нарушений сна по данным опросников, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Comparison of indicators of emotional state, cognitive status and severity of sleep disturbance based on questionnaires, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Показатель	ОГ	ГС	p
Шкала тревоги Бека	16 [7,5; 19,5]	11,5 [7,5; 27]	1,0
Шкала депрессии Бека	11,5 [4,5; 13,5]	8,5 [6; 14,5]	0,9
МоСА-тест:			
общий	26 [25; 27]	28 [26; 29]	<b>0,01</b>
праксис	5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,6
гнозис	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1,0
внимание	6 [5,5; 6]	6 [6; 6]	0,3
память	3 [3; 3,5]	4 [3; 5]	<b>0,04</b>
ориентация	6 [6; 6]	6 [6; 6]	1,0
Тест последовательного соединения цифр (часть А), с	36 [27,5; 45]	31 [28,5; 45]	0,8
Тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), с	89,5 [71; 127,5]	114,5 [74,5; 139]	0,5
Шкала качества жизни (SF-36):			
физическое функционирование	85 [60; 90]	80 [57,5; 100]	1,0
ролевое (социально-бытовое) функционирование, связанное с физическим состоянием	50 [0; 75]	37,5 [0; 100]	0,6
интенсивность боли	51 [36; 92]	51 [31,5; 67]	0,5
общее состояние здоровья	41 [38,5; 57]	50 [42,5; 73,5]	0,1
жизненная активность	45 [35; 60]	45 [27,5; 60]	1,0
социальное функционирование	62,5 [50; 87,5]	62,5 [31,3; 93,8]	0,9
ролевое (социально-бытовое) функционирование, связанное с эмоциональным состоянием	33,3 [0; 66,7]	50 [0; 66,7]	0,8
психическое здоровье	55,5 [44; 70]	48 [34; 66]	0,5
Семантическая речевая активность	10 [8; 11,5]	12 [10; 12]	<b>0,049</b>
Фонематическая речевая активность	10 [8; 13]	12 [9,5; 13]	0,4
РШ оценки тяжести СБН	29,5 [27,5; 33,5]	23 [20; 28,5]	<b>0,001</b>
Индекс тяжести инсомнии	20 [16; 23,5]	15,5 [12; 19,5]	<b>0,02</b>

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4 жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

числе ПДК в состоянии бодрствования, как это было описано выше. По-видимому, здесь играет роль тот же самый дефект гена *BTBD9*, объясняющий появление болевых ощущений в ногах [15–17].

В качестве аналога проявлений работы этого патофизиологического механизма можно рассматривать наблюдающийся у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) феномен дискинезии «пика дозы», который проявляется непроизвольными гиперкинезами на фоне длительного (в течение 4–6 лет) приема леводопы в высоких дозах. Однако генетические предпосылки развития этого феномена при БП не обсуждаются. Н. Zhang и соавт. [18] полагают, что в основе данного феномена лежит аберрантное формирование связей между нейронами базальных ганглиев и корой головного мозга. При оценке ПДК бодрствования при БП S. Alshimeri и соавт. [19] обнаружили, что на фоне приема дофаминергических препаратов эти движения чаще случаются в период «выключения», как в дневное, так и в ночное время. Также данный феномен описан при коморбидном СБН при БП.

Третьим важным результатом нашей работы стала оценка возможности применения повторного ТПИ для улучшения диагностики аугментации. Стандартной схемой проведения этого теста является однократное укладывание пациентов в 21:00. Для более точной объективной оценки позыва к движению нами был применен двукратный ТПИ с целью выявления более ранних проявлений синдрома. Мы проводили первую часть теста в 19:00, чтобы иметь больше возможностей для выявления характерного для аугментации феномена раннего появления симптомов. D. Garcia-Vogteguero и соавт. в международных рекомендациях [20] советовали применять ТПИ для дифференциации пациентов с аугментацией, однако исследовательских работ на эту тему проведено не было. Данный тест ранее применялся только при СБН без аугментации. Мы обнаружили, что у больных с аугментацией случается больше ПДК, чем при обычном СБН, что может служить дополнительным подтверждающим критерием этого феномена.

Кроме выявления ПДК в состоянии бодрствования при помощи ТПИ, в качестве скрининговых опросников при аугментации мы также можем рекомендовать применение РШ, поскольку были получены значимые различия между группами по этому

опроснику. Такие отличия больных с аугментацией по показателям этого опросника были обнаружены и ранее в работах В. Högl и соавт. и других авторов [20–22].

Таблица 3. Сравнение клинических характеристик СБН в зависимости от наличия аугментации

Table 3. Comparison of clinical features of RLS depending on the presence of augmentation

Показатель	ОГ (n=20)	ГС (n=20)	p
Наследственность по СБН, n (%)	13 (65)	11 (55)	0,8
Локализация неприятных ощущений, n (%):			
голен	19 (95)	20 (100)	1,0
бедро	10 (50)	2 (10)	<b>0,01</b>
стопы	9 (45)	2 (10)	<b>0,03</b>
руки	6 (30)	2 (10)	0,2
туловище	3 (15)	0	0,2
Описание сенсорного дискомфорта, n (%):			
боль	9 (45)	0	<b>0,001</b>
выкручивание	4 (20)	7 (35)	0,5
покалывание	2 (10)	6 (30)	0,2
«электрический ток»	3 (15)	3 (15)	1,0
напряжение	2 (10)	4 (20)	0,7
Время начала симптомов, n (%):			
04:00–18:00	10 (50)	3 (15)	<b>0,04</b>
18:00–22:00	5 (25)	9 (45)	0,3
22:00–04:00	5 (25)	8 (40)	0,5
Облегчение проявлений благодаря движениям, n (%):			
полное облегчение	13 (65)	12 (60)	1,0
частичное облегчение	4 (20)	8 (40)	0,3
отсутствие облегчения	3 (15)	0	0,2
Латентный период позыва к движению в состоянии покоя, n (%):			
сразу	14 (70)	3 (15)	<b>0,001</b>
5 мин	3 (15)	4 (25)	1,0
30 мин	2 (10)	7 (35)	<b>0,046</b>
1 ч	1 (5)	6 (30)	<b>0,046</b>
Непроизвольные двигательные феномены, n (%):			
подергивания в ногах в состоянии бодрствования	15 (75)	5 (25)	<b>0,004</b>
Характер течения заболевания, n (%):			
интермиттирующий	13 (65)	11 (55)	0,8
прогрессирующий	7 (35)	9 (45)	0,8
Дофаминергическая терапия, Me [25-й; 75-й перцентили]:			
доза дофаминергического препарата (эквивалентная доза леводопы), мг/сут	50 [25; 87,5]	25 [25; 25]	<b>0,04</b>
продолжительность приема препаратов, годы	3,5 [1; 6]	1,75 [0,5; 3,5]	0,2

Таблица 4. Результаты ТПИ, Me [25-й; 75-й перцентили]  
Table 4. SIT results, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Показатель	ОГ	ГС	p
Число ПДК (19:00–20:00)	49 [7,5; 106,5]	2 [0; 13]	<b>0,01</b>
Интенсивность ощущений по ЧРШ (19:00–20:00)	5,0 [1,5; 7,4]	2,5 [0,5; 4,4]	0,1
Число ПДК (21:00–22:00)	34,5 [11; 194,5]	2 [0; 36]	<b>0,01</b>
Интенсивность ощущений по ЧРШ (21:00–22:00)	4,0 [1,2; 7,6]	3,4 [1,4; 5,2]	0,4

Интересным фактом, полученным в нашем исследовании, является то, что у попавших в ОГ аугментация развивалась при относительно низких дозах дофаминергических препаратов (50 мг/сут в пересчете на леводопу). Это в 6 раз меньше по сравнению с данными вышеупомянутого исследования, в котором отмечалось развитие этого феномена при приеме леводопы в дозе  $\geq 300$  мг/сут [20].

Также интересным представляется обнаруженное нами отсутствие различий между группами по данным ПСГ: характеристикам сна и двигательной активности во сне. В обеих группах отмечается снижение общего времени сна, индекса эффективности сна и продолжительности его 3-й стадии. Число ПДК во сне также значимо не различалось. Это соответствует данным S. Steinke и соавт. [8], которые также не обнаружили значимых различий, в том числе по индексу ПДК, между 99 пациентами с СБН и аугментацией и 84 пациентами с СБН без аугментации. Авторы объясняют такой результат сохранением положительного влияния высокой дозы дофаминергического препарата на ПДК, но этой дозы уже оказывается недостаточно для того, чтобы контролировать проявления в состоянии бодрствования [8, 9, 22, 23].

Различия между группами по выраженности тревоги и депрессии по шкалам Бека отсутствовали. Их медиана соответствовала легкой депрессии, низкой и средней тревожности, что служит подтверждением относительной независимости СБН от эмоциональных расстройств. J. Winkelmann и соавт. [5] описывают проявления СБН еще до начала психических нарушений у 60–63% пациентов с генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством и у 77–83% пациентов с большим депрессивным расстройством и дистимией. Авторы считают, что СБН возникает независимо от психических нарушений, однако прогрессирование синдрома может служить фактором усугубления эмоциональных расстройств. Кроме того, лечение этих состояний при помощи антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) у пациентов с СБН вызывает появление или усиление симптомов. И наоборот, применение дофаминергических препаратов и альфа-2-дельта лигандов при СБН может приводить к усилению тревоги и депрессии.

В-четвертых, при СБН с аугментацией присутствует более выраженная когнитивная дисфункция по данным тестов семантической и фонематической речевой активности, теста последовательного соединения цифр и букв (часть В) и МоСА-тесту. V. Pearson и соавт. [4] объясняют когнитивную дисфункцию, возникающую при СБН, нарушением

сна, так как выполнение этих тестов должно обеспечиваться высоким уровнем внимания. P. Rist и соавт. [24] ссылаются на данные предыдущих исследований, в том числе и на работу V. Pearson и соавт., по которым когнитивные нарушения при СБН наблюдались только при выполнении тестов на пространственный гнозис и праксис, а также речевую активность. Мы можем объяснить наличие более выраженной когнитивной дисфункции при аугментации большей дефектностью дофаминергической трансмиссии, приводя в качестве аналога развитие когнитивных нарушений при дефицитарных состояниях, в частности БП. По данным национального ретроспективного когортного исследования K. Kim и соавт. [25], встречаемость деменции у пожилых больных в группе пациентов с сопутствующим СБН выше, чем в контрольной группе (10,4 и 6,2% соответственно). Поэтому важна оценка когнитивного статуса у пожилых пациентов с СБН.

Качество жизни пациентов с СБН, как с аугментацией, так и без нее, снижено за счет уменьшения активности в течение дня. Мы выявили в обеих группах снижение показателей качества жизни по шкалам VT (энергичность), SF (социальное функционирование), GH (общее состояние здоровья) и MH (психическое здоровье). L. Abetz и соавт. [6] объясняют наличие такой ассоциации сопутствующими тревожным, депрессивным расстройствами и хроническими соматическими заболеваниями. Тем не менее авторы отмечают, что чем выше интенсивность проявлений синдрома, тем ниже уровень качества жизни даже с учетом перечисленных факторов. Авторы не выявили разницы между уровнем качества жизни и возрастом начала СБН, так как начало синдрома в молодом возрасте (до 45 лет) протекает преимущественно в легкой форме и не приводит к снижению повседневной активности.

**Заключение.** Данные нашего исследования позволяют рассматривать аугментацию как вариант особого течения СБН, отражающий действие ятрогенного фактора (дофаминергической терапии). Это действие реализуется за счет изменения эффекта препаратов ввиду либо снижения общего числа рецепторов в синапсе, либо изменения соотношения их типов. Это приводит к формированию специфической клинической картины, когда применение лекарственного препарата не уменьшает, а усиливает проявления заболевания. Для объективизации проявлений аугментации важно проводить оценку двигательной активности в состоянии бодрствования при помощи ТПИ. Наличие аугментации осложняет жизнь больных СБН за счет утяжеления симптоматики и ухудшения когнитивных функций и требует особого подхода к терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860–73. doi: 10.1016/j.sleep.2014.03.025. Epub 2014 May 17.

2. Ахмадулина АО, Чимагомедова АШ, Левин ОС, Полуэктов МГ. Клиническая феноменология и патофизиологические механизмы дневных и ночных императивных движений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022;122(11-2):67–72. doi: 10.17116/jnevro202212211267 [Akhmadulina AO, Chimagomedova ASH, Levin OS, Poluektov MG. Clinical phenomenology and pathophysiology of daytime and

- nighttime imperative movements. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(11-2):67–72. doi: 10.17116/jnevro202212211267 (In Russ.)].
3. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. *Crit Care Clin.* 2015 Jul;31(3):459–72. doi: 10.1016/j.ccc.2015.03.003. Epub 2015 May 1.



4. Pearson VE, Allen RP, Dean T, et al. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2006 Jan;7(1):25-30. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.006. Epub 2005 Sep 28.
5. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, et al. "Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol.* 2005 Jan;252(1):67-71. doi: 10.1007/s00415-005-0604-7
6. Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther.* 2004 Jun;26(6):925-35. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90136-1
7. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):140-55. doi: 10.1007/s13311-021-01019-4. Epub 2021 Apr 20.
8. Steinke SS, Trenkwalder C, Zimmermann J, et al. Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med.* 2018 Aug;48:79-85. doi: 10.1016/j.sleep.2018.04.010. Epub 2018 May 5.
9. Спектор ЕД, Коберская НН, Шашкова ЕВ, Полуэтов МГ. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(5-2):69-75. doi: 10.17116/jnevro202312305269 [Spektor ED, Koberskaya NN, Shashkova EV, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and cerebral small vessel disease progression: a prospective cohort study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(5-2):69-75. doi: 10.17116/jnevro202312305269 (In Russ.)].
10. Liu GJ, Wu L, Wang SL, et al. Incidence of Augmentation in Primary Restless Legs Syndrome Patients May Not Be That High: Evidence From A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2504. doi: 10.1097/MD.0000000000002504. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(6):e4526. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb 12;95(6):e2504.
11. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007 Aug;8(5):520-30. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.022. Epub 2007 Jun 1. Erratum in: *Sleep Med.* 2007 Nov;8(7-8):788.
12. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord.* 1998 Mar;13(2):324-9. doi: 10.1002/mds.870130220
13. Karroum EG, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Painful restless legs syndrome: a severe, burning form of the disease. *Clin J Pain.* 2015 May;31(5):459-66. doi: 10.1097/AJP.0000000000000133
14. Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull.* 1982 Jul-Dec;9(1-6):237-44. doi: 10.1016/0361-9230(82)90136-8
15. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006 Oct;5(10):878-86. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70576-2
16. Zeng P, Wang T, Zhang L, Guo F. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Front Neurol.* 2023 Sep 28;14:1160112. doi: 10.3389/fneur.2023.1160112
17. Kim JY, Tillu DV, Quinn TL, et al. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism. *J Neurosci.* 2015 Apr 22;35(16):6307-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3481-14.2015
18. Zhang H, Wang L, Gan C, et al. Altered functional connectivity of cerebellar dentate nucleus in peak-dose dyskinesia in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 2;14:943179. doi: 10.3389/fnagi.2022.943179
19. Alshimemeri S, Di Luca DG, Olszewska DA, et al. Periodic Limb Movements while Awake (PLMA) as a Manifestation of Wearing-Off in Parkinson's Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract.* 2022 Jun 10;9(5):652-8. doi: 10.1002/mdc3.13487
20. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, et al. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test: A Test for the Assessment of Severity of Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep.* 2013 Jul 1;36(7):1101-9. doi: 10.5665/sleep.2820
21. Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010 Feb;257(2):230-7. doi: 10.1007/s00415-009-5299-8. Epub 2009 Sep 11.
22. Spektor ED, Poluektov MG. Periodic Limb Movements during Sleep and the Clinical-Morphological Signs of Cerebral Microangiopathy. *Neurosci Behav Physiol.* 2022 Jun;(52):326-9. doi: 10.1007/s11055-022-01243-1
23. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007 Aug;8(5):455-63. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.023. Epub 2007 May 31.
24. Rist PM, Elbaz A, Dufouil C, et al. Restless Legs Syndrome and Cognitive Function: A Population-based Cross-sectional Study. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):1023.e33-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.011. Epub 2015 Apr 23.
25. Kim KY, Kim EH, Lee M, et al. Restless leg syndrome and risk of all-cause dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Mar 6;15(1):46. doi: 10.1186/s13195-023-01191-z

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.01.2024/25.04.2024/26.04.2024

#### 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.

Горбачев Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>

Обухова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5576-1649>

Феденева Л.А. <https://orcid.org/0009-0006-0114-9693>

Полуэтов М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

# Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза

Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В.,  
Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Апевазова А.Р., 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 чувствительность и специфичность метода определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) для диагностики и дифференциальной диагностики рассеянного склероза (РС).

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. В группу сравнения ( $n=26$ ) вошли пациенты с другими заболеваниями нервной системы. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ.

**Результаты.** В группе пациентов с РС выявлено повышение концентрации свободных каппа-цепей в ЦСЖ относительно показателей группы сравнения ( $p<0,001$ ). С увеличением концентрации каппа-цепей отмечалось уменьшение чувствительности и увеличение специфичности метода в отношении диагноза РС. Пороговое значение каппа-цепей 0,17 мкг/мл имело чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%. Пороговое значение 0,22 мкг/мл имело чувствительность 59,3%, специфичность 100%. Концентрации свободных лямбда-цепей в ЦСЖ в группе РС и в группе сравнения значимо не различались ( $p=0,1$ ).

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о повышении концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС. Данный биомаркер показал высокую специфичность для этой патологии. Однако для уточнения диагностического значения концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС требуется дальнейшая разработка оптимальных пороговых значений.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; свободные легкие цепи иммуноглобулинов; каппа-цепи; лямбда-цепи; критерии МакДональда.

**Контакты:** Шихмирза Рагирович Набиев; [nabievmd@gmail.com](mailto:nabievmd@gmail.com)

**Для ссылки:** Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Прохоров ДЕ, Попова ЕВ, Гринюк ВВ, Магомадова ПР, Апевазова АР, Воскресенская ОН. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30

## Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V.,  
Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System 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

**Objective:** to determine the sensitivity and specificity of method of determining the concentration of immunoglobulin free light chains (FLCs) in cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis (MS).

**Material and methods.** 80 patients participated in the study. The main group consisted of 54 patients diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria. The comparison group ( $n=26$ ) comprised patients with other diseases of the nervous system. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the concentration of FLCs (kappa- and lambda-chains) in the CSF.

**Results.** In the group of patients with MS, an increase in the concentration of free kappa-chains ( $\kappa$ -FLCs) in the CSF was found compared to the comparison group ( $p<0.001$ ). With an increase in the concentration of  $\kappa$ -FLCs, a decrease in the sensitivity and an increase in the specificity of the method for the diagnosis of MS was observed. The  $\kappa$ -FLCs cut-off value of 0.17  $\mu\text{g/ml}$  had a sensitivity of 68.5 % and a specificity of 92.3 %. The cut-off value of 0.22  $\mu\text{g/ml}$  had a sensitivity of 59.3 % and a specificity of 100 %. The concentrations of lambda-FLCs in the CSF in the MS group and in the comparison group did not differ significantly ( $p=0.1$ ).

**Conclusion.** The results obtained indicate an increase in the concentration of  $\kappa$ -FLCs in the CSF of MS patients. This biomarker showed a high specificity for this pathology. However, further development of optimal thresholds is required to clarify the diagnostic value of CSF  $\kappa$ -FLCs concentration in MS patients.

**Keywords:** multiple sclerosis; immunoglobulin free light chains; kappa-chain; lambda-chain; MacDonald criteria.

**Contact:** Shikhmirza Ragibovich Nabiev; nabievm@gmail.com

**For reference:** Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MSh, Prokhorov DE, Popova EV, Grinyuk VV, Magomadova PR, Apevalova AR, Voskresenskaya ON. Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Распространенность РС в России составляет свыше 70 случаев на 100 тыс. населения [2]. РС является наиболее частой нетравматической причиной развития стойкой инвалидизации у людей молодого возраста среди заболеваний ЦНС [3].

В основе патогенеза РС лежат воспаление, демиелинизация и аксональная дегенерация нейронов, которые обуславливают клинические проявления [4]. Для постановки диагноза РС в настоящее время используются критерии МакДональда 2017 г. Они включают наличие клинических обострений, поражение ЦНС по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), поражение зрительного нерва, верифицированное результатами оптической когерентной томографии, зрительных вызванных потенциалов [5]. Единственный лабораторный анализ, широко используемый в диагностике РС, — выявление олигоклональных полос (ОКП) иммуноглобулинов класса G (IgG) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [5, 6]. Однако наличие ОКП является высокочувствительным, но низкоспецифичным маркером этого заболевания, основанным на субъективном качественном анализе. Интраклеточный синтез иммуноглобулинов может выявляться и при ряде других воспалительных и аутоиммунных заболеваний ЦНС [6–8].

Своевременная диагностика РС важна, так как ранняя диагностика, старт терапии и предотвращение развития инвалидизации — приоритетные задачи, стоящие перед неврологом. По-прежнему остаются актуальными вопросы дифференциальной диагностики, поскольку существует много заболеваний со сходными клиническими проявлениями, которые могут имитировать РС и приводить к развитию многоочагового поражения ЦНС [9, 10]. Поэтому выявление новых биомаркеров РС может позволить улучшить качество диагностики РС и своевременно начать лечение. Одним из таких маркеров могут стать свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

Имуноглобулины — это белки, которые вырабатываются активированными В-клетками и выполняют множество различных функций в иммунном ответе. Все молекулы иммуноглобулинов состоят из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых и двух легких. Существует пять типов тяжелых цепей иммуноглобулинов — альфа, дельта, гамма, мю, эпсилон. В зависимости от того, какие тяжелые цепи содержатся в конкретном иммуноглобулине, они делятся на пять классов: IgA, IgD, IgG, IgM, IgE. Также молекула иммуноглобулина содержит один из двух видов свободных легких цепей — каппа или лямбда [11].

В последние годы содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ рассматривается как потенциальный маркер РС, а также как возможный предиктор воспалительной активности заболевания [12].

**Цель исследования** — определить чувствительность и специфичность свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ для диагностики РС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов, из них 45 женщин и 35 мужчин. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев МакДональда 2017 г. Средний возраст в основной группе составил  $35,7 \pm 9,6$  года (95% ДИ 33,1–38,3). В группу сравнения вошло 26 пациентов с другими заболеваниями ЦНС: аутоиммунный энцефалит (n=4), идиопатический поперечный миелит (n=4), идиопатический оптический неврит (n=4), заболевание спектра оптиконевромиелита (n=3), диффузная глиома (n=2), церебральная болезнь малых сосудов (n=2), острый рассеянный энцефаломиелит (n=1), прогрессирующий солитарный склероз (n=1), болезнь Альцгеймера (n=1), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (n=1), метхроматическая лейкодистрофия (n=1), ишемическая миелопатия (n=1), мигрень (n=1). Средний возраст в группе сравнения составил  $46,3 \pm 11,6$  года (95% ДИ 41,6–50,9).

Всем участникам исследования была выполнена люмбальная пункция с забором 3–5 мл ЦСЖ. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ (ИФА).

**Статистическая обработка данных.** Для сравнения двух групп при анализе количественных данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . 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 уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов в зависимости от наличия РС были получены следующие данные (см. таблицу).

Согласно полученным данным, между концентрацией лямбда-цепей в группе РС и в группе сравнения статистически значимых различий не было ( $p = 0,1$ ). Концентрация каппа-цепей в ЦСЖ у пациентов с РС была статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-x}) \cdot 100\%; \\ z = -0,92 + 10,7 \cdot X_{\text{кц}}, \quad (1)$$

где P — вероятность диагноза РС, %; X<sub>кц</sub> — концентрация каппа-цепей в ЦСЖ, мкг/мл.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 44,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность модели (1) составила 74,1%, специфичность — 73,1%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень каппа-цепей в ЦСЖ имел прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ была получена следующая ROC-кривая (см. рисунок).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,8 \pm 0,05$  (95% ДИ 0,71–0,9). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Концентрация каппа-цепей 0,15 мкг/мл обеспечивала чувствительность 70,4%, специфичность 88,5%. Увеличение концентрации каппа-цепей характеризовалось уменьшением чувствительности и увеличением специфичности. Пороговое значение каппа-цепей 0,17 мкг/мл имело чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%, пороговое значение 0,22 мкг/мл — чувствительность 59,3%, специфичность 100%.

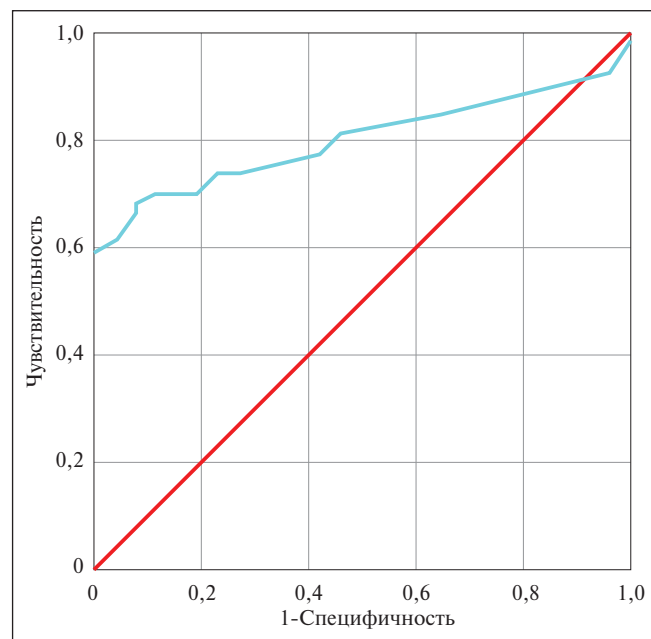
**Обсуждение.** Оценка свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ как потенциального биомаркера в диагностике РС представляет интерес, так как в настоящее время не существует единого специфического лабораторного теста для данного заболевания. Наше исследование было проведено с целью определить диагностическую значимость количественной оценки свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ методом ИФА у пациентов с РС и без него, а также определить чувствительность и специфичность данных показателей.

Исследование ЦСЖ проводят в большинстве случаев при подозрении на РС. Помимо оценки белково-клеточного состава, исследуют клональность IgG в ЦСЖ и сыворотке крови.

Иммуноглобулины в ЦСЖ могут иметь разное происхождение. Как правило, иммуноглобулины проникают через гематоэнцефалический барьер путем пассивного транспорта. При РС часто возникает интратекальный син-

тез иммуноглобулинов, в результате чего определяются специфические для ЦСЖ ОКП IgG [6]. Обнаружение по меньшей мере двух ОКП и наличие на МРТ критериев диссеминации в пространстве позволяют установить диагноз РС у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) [5]. Однако определение ОКП в ЦСЖ имеет два серьезных недостатка. Во-первых, данная лабораторная методика требует проведения параллельного исследования парных образцов ЦСЖ и сыворотки крови, а также затрачивается в среднем около 4 ч для обработки результатов. Во-вторых, интерпретация результатов зависит от последующей субъективной визуальной оценки результатов исследователем и является качественным, а не количественным методом. Таким образом, эти недостатки требуют возможного рассмотрения более объективного стандартизированного количественного лабораторного теста для диагностики РС.

Оценка свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ в клинической диагностике РС широко исследуется на протяжении последних 20 лет. В ряде описанных клинических исследований оценка концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ имела сопоставимые с исследованием ОКП чувствительность и специфичность [12, 13]. Описано несколько методов оценки концентрации лямбда- и каппа-цепей: первый — с помощью ИФА, второй — методом нефелометрии, третий — турбидиметрия. В нашем исследовании мы использовали ИФА и оценивали концентрацию лямбда-цепей в ЦСЖ. В полученных результатах выявлено отсутствие статистически значимых различий между группой пациентов с РС и группой сравнения. Сходные результаты бы-



ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от уровней свободных каппа-цепей в ЦСЖ

ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis from the free kappa-chains concentration in the CSF

*Сравнение уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов в зависимости от наличия или отсутствия РС, Me [25-й; 75-й перцентили]*  
*Comparison of immunoglobulin free light chain concentrations depending on the presence or absence of MS, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=26)	p
Каппа-цепи, мкг/мл	0,3 [0,08; 0,66]	0,05 [0,04; 0,1]	<0,001*
Лямбда-цепи, мкг/мл	0,06 [0,03; 0,23]	0,05 [0,03; 0,23]	0,1

**Примечание.** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



ли получены в ряде других исследований [12, 14, 15]. Вероятно, это связано с недостаточной чувствительностью метода ИФА. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что данный показатель не является диагностически значимым для РС и количественная оценка концентрации ламбда-цепей в ЦСЖ методом ИФА не может быть использована для диагностики или дифференциальной диагностики РС.

В систематическом обзоре, посвященном оценке концентрации каппа-цепей иммуноглобулинов, выявлено, что повышение их уровня в ЦСЖ потенциально обеспечивает точность до 95% для РС и КИС [12]. В большом мультицентровом исследовании OFSEP, включавшем 1621 пациента (675 – РС, 90 – КИС, 297 – другие воспалительные заболевания ЦНС и 559 – другие невоспалительные заболевания ЦНС), получены убедительные данные, что исследование каппа-цепей проще и быстрее в выполнении, надежнее при дифференциальной диагностике и существенно дешевле, чем определение типа синтеза олигоклональных IgG [16].

В полученных нами результатах зафиксировано повышение концентрации каппа-цепей в ЦСЖ в группе пациентов с РС относительно группы сравнения, что также продемонстрировано рядом других авторов [12–14]. Также из представленных нами результатов видно, что с увеличением концентрации каппа-цепей в ЦСЖ чувствительность диагностики РС снижается, в то время как специфичность уве-

личивается. Полученные результаты указывают, что выявление повышенной концентрации каппа-цепей в ЦСЖ отражает воспалительный процесс, характерный для РС, и может быть использован как дополнительный лабораторный биомаркер в диагностике заболевания. Однако необходимо разработать оптимальные пороговые значения для достижения наилучшей комбинации чувствительности и специфичности. В нашем исследовании показатель 0,17 мкг/мл обеспечивал баланс между чувствительностью (68,5%) и специфичностью (92,3%). Представленный результат отличается от референсного значения российских лабораторий (0,50 мкг/мл).

**Ограничениями** данного исследования являются относительно малый объем выборки, исследование уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов только в ЦСЖ, определение свободных легких цепей методом ИФА, что имеет меньшую точность по сравнению с нефелометрией.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о повышении концентрации каппа-цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ у пациентов с РС, имеющем высокую специфичность для данной патологии. Проведенное исследование, на наш взгляд, создало теоретические предпосылки для дальнейшего изучения каппа-цепей иммуноглобулинов при РС, которые в будущем могут выступить в качестве дополнительного диагностического маркера РС и могут быть включены в диагностические критерии.

## 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, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871. Epub 2015 Aug 7.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023 Apr 15;11(7):282. doi: 10.21037/atm-21-3073. Epub 2023 Jan 10.
- Fujisawa M, Seike K, Fukumoto K, et al. Oligoclonal bands in patients with multiple myeloma: its emergence per se could not be translated to improved survival. *Cancer Sci*. 2014 Nov;105(11):1442-6. doi: 10.1111/cas.12527. Epub 2014 Oct 9.
- Berek K, Hegen H, Auer M, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One*. 2020 Sep 25;15(9):e0239453. doi: 10.1371/journal.pone.0239453
- Джуккаева СА, Ермилова ЕВ, Набиев ШР, Воскресенская ОН. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 [Dzhukkaeva SA, Ermilova EV, Nabiev ShR, Voskresenskaya ON. Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 (In Russ.)].
- Белова АН, Григорьева ВН, Растеряева МВ и др. Анти-NMDAR-энцефалит с рецидивирующим поражением зрительных нервов: клиническое наблюдение и дифференциальный диагноз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):137-46. doi: 10.17116/jnevro201911910137
- [Belova AN, Grigor'eva VN, Rasteryaeva MV, et al. Anti-NMDAR encephalitis associated with relapsing optic neuritis: a case report and differential diagnosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):137-46. doi: 10.17116/jnevro201911910137 (In Russ.)].
- Аббас АК, Лихтман ЭГ, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 408 с. [Abbas AK, Lichtman EG, Pillai S. *Osnovy immunologii. Funktsii immunooy sistemy i ikh narusheniya: uchebnik* [Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 408 p. (In Russ.)].
- Arneth B, Kraus J. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 24;58(11):1512. doi: 10.3390/medicina58111512
- Hegen H, Walde J, Berek K, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):169-81. doi: 10.1177/13524585221134213. Epub 2022 Dec 1.
- Назаров ВД, Макшаков ГС, Мазинг АВ и др. Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза. *Журнал невро-*

логии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(2-2):60-5.  
[Nazarov VD, Makshakov GS, Mazing AV, et al. Diagnostic value of immunoglobulin free light chains at the debut of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2-2):60-

5. doi: 10.17116/jnevro20171172260-65 (In Russ.)].

15. Ferraro D, Trovati A, Bedin R, et al. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020 Mar;27(3):461-7. doi: 10.1111/ene.14121. Epub 2019 Dec 2.

16. Levrault M, Laurent-Chabalier S, Aygnac X, et al; Societe Francophone de la Sclerose En Plaques (SFSEP). Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Nov 14;10(1):e200049. doi: 10.1212/NXI.0000000000200049

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.02.2024/26.05.2024/27.05.2024

## 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.Р. <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>

Прохоров Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>

Попова Е.В. <https://orcid.org/0009-0008-7367-1995>

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

Магомадова П.Р. <https://orcid.org/0009-0002-7310-118X>

Апелалова А.Р. <https://orcid.org/0009-0004-5637-7189>

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

# Применение диффузионно-тензорной томографии с трактографией для оценки пирамидной системы у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом



Пешкин А.Н., Тония Г.Т., Степанова Е.А., Лиждвой В.Ю., Котов С.В.

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

**Цель** исследования — изучение состояния пирамидного тракта у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом (ВАРС) в период переключения терапии в связи с неоптимальным ответом на лечение с препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), первой линии на вторую линию терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 24 пациента с ВАРС. В зависимости от выраженности нарушений со стороны пирамидной функциональной системы (ПФС) по EDSS пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 17 пациентов, у которых оценка EDSS составила 0–2,5 балла, 2-я группа — 7 пациентов с оценкой EDSS  $\geq 3$  баллов. Всем выполнена МРТ головного мозга по стандартному протоколу. Диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) были обработаны с использованием программного обеспечения DTI FiberTrak.

**Результаты.** Отмечено уменьшение объема пирамидного тракта у пациентов 2-й группы ( $p < 0,001$ ), обнаружена асимметрия показателя, у ряда пациентов — уменьшение объема на клинически интактной стороне, что может свидетельствовать о визуально не выявляемых признаках поражения пирамидного тракта. Была отмечена отчетливая тенденция к снижению фракционной анизотропии и уменьшению длины пирамидного тракта по мере нарастания пирамидного дефицита ( $p < 0,001$ ). Обнаружены отрицательные корреляции между показателями неврологического дефицита и объемом и длиной пирамидного тракта ( $Rho$  Спирмена =  $-0,5246$ ;  $p < 0,001$ ), а также прямая корреляция длительности течения РС с измеряемым коэффициентом диффузии и обратная — с фракционной анизотропией ( $R$  Пирсона =  $-0,290$ ,  $p = 0,039$ ).

**Заключение.** Выявленное уменьшение показателей объема и длины пирамидного тракта, повышение измеряемого коэффициента диффузии, асимметрия этих показателей, корреляции с уровнем пирамидной недостаточности, EDSS и длительностью течения РС, очевидно, могут послужить дополнительными критериями оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** высокоактивный рассеянный склероз; пирамидная функциональная система; пирамидный тракт; объем; длина; измеряемый коэффициент диффузии.

**Контакты:** Сергей Викторович Котов; [kotovsv@yandex.ru](mailto:kotovsv@yandex.ru)

**Для ссылки:** Пешкин АН, Тония ГТ, Степанова ЕА, Лиждвой ВЮ, Котов СВ. Применение диффузионно-тензорной томографии с трактографией для оценки пирамидной системы у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-31-37

*Diffusion tensor tomography with tractography in assessment  
of the pyramidal system in patients with highly active multiple sclerosis  
Peshkin A.N., Toniya G.T., Stepanova E.A., Lizhdvoi V.Yu., Kotov S.V.  
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow  
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia*

**Objective:** to study the pyramidal tract in patients with highly active multiple sclerosis (HAMS) during treatment switching from first-line MS therapy to second-line therapy due to suboptimal response.

**Material and methods.** 24 patients with HAMS were analyzed. Depending on the severity of pyramidal functional system (PFS) impairment according to EDSS, patients were divided into 2 groups; group 1 — 17 patients with an EDSS score of 0–2.5 points, group 2 — 7 patients with an EDSS score of  $\geq 3$  points. All patients underwent MRI of the brain according to the standard protocol. The diffusion tensor images (DTI) were processed using the DTI FiberTrak software.

**Results.** The volume of the pyramidal tract was decreased in patients in group 2 ( $p < 0.001$ ), asymmetry of the indicator was noted, in several patients a decrease in volume on the clinically intact side, which may indicate visually undetectable signs of damage of pyramidal tract. There was a clear tendency for a decrease in fractional anisotropy and a decrease in pyramidal tract length with increasing pyramidal deficit ( $p < 0.001$ ). Negative correlations were found between indicators of neurological deficit and pyramidal tract volume and length (Spearman's  $Rho = -0.5246$ ;  $p < 0.001$ ) and a direct correlation between duration of MS and apparent diffusion coefficient (ADC) and inversely — with fractional anisotropy (Pearson's  $R = -0.290$ ;  $p = 0.039$ ).

**Conclusion.** The observed decrease in pyramidal tract volume and length, increase in ADC, asymmetry of these indicators, correlations with the degree of pyramidal insufficiency, EDSS and duration of MS can obviously serve as additional criteria for evaluation of disease dynamics and efficacy of therapy.

**Keywords:** highly active multiple sclerosis; pyramidal functional system; pyramidal tract; volume; length; apparent diffusion coefficient.

**Contact:** Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

**For reference:** Peshkin AN, Toniya GT, Stepanova EA, Likhodov VYu, Kotov SV. Diffusion tensor tomography with tractography in assessment of the pyramidal system in patients with highly active multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-31-37

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным хроническим аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), поражающим лиц трудоспособного и фертильного возраста. Социальная значимость проблемы РС заключается в том, что он является ведущей причиной неврологической инвалидизации лиц молодого и среднего возраста.

Одно из важных клинических проявлений РС — наличие симптомов повреждения белого вещества (БВ) головного и спинного мозга, пирамидных, спиноталамических, зрительных и прочих трактов. Диагностика РС до настоящего времени остается трудной задачей в связи с многообразием клинических проявлений, различиями в течении заболевания и отсутствием дающих однозначный ответ диагностических тестов. Среди неинвазивных методов диагностики первое место занимает магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая выявить очаги поражения БВ и оценить степень повреждения головного и спинного мозга [1, 2]. Следует отметить, что выраженность клинических проявлений РС у разных пациентов значительно варьирует — от незначительных функциональных нарушений до тяжелой инвалидизации, причем исследования с применением различных методов функциональной МРТ позволили заключить, что инвалидизация при РС обусловлена нарушением не только структурных, но и функциональных связей в веществе мозга вследствие неадекватной ремиелинизации в местах повреждения миелина и развивающейся нейродегенерации [3, 4].

Количественная оценка повреждения БВ при РС имеет большое значение для диагностики, определения распространенности и степени поражения вещества головного и спинного мозга, оценки прогрессирования и эффективности проводимой терапии [5–7]. Отмечено, что выявляемые при МРТ локальные повреждения БВ в очагах воспаления недостаточно четко коррелируют с клинической картиной и степенью инвалидизации по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Одновременно появляется все больше сообщений, указывающих на диффузный характер поражения БВ при РС, наличие изменений в нормальном на вид БВ, что позволяет исследователям говорить о РС как об олигодендроцитопатии, подчеркивая единство процессов воспаления и нейродегенерации [8–10].

В настоящее время для изучения проводников БВ применяется диффузионно-тензорная МРТ с трактографией, основанная на измерении диффузии молекул воды в проводниках мозга. В результате проведенных исследований были выявлены локальные изменения в проводниках головного и спинного мозга у больных РС, несмотря

на то что наличие очагов РС затрудняло проведение этих работ, это обуславливало поиск наиболее адекватных методических подходов к построению трактов [11–13]. Полученные данные позволили судить о нарушениях структурной и функциональной коннективности мозга при РС, обнаружены определенные корреляции между показателями фракционной анизотропии в различных областях мозга и изменениями в оценке функциональных систем по EDSS. Особенно важным является изучение этих показателей у пациентов с высокоактивным течением РС (ВАРС) [14].

**Целью** нашего исследования было изучение состояния пирамидного тракта у пациентов с ВАРС в период переключения терапии в связи с неоптимальным ответом на лечение с препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), первой линии на вторую линию терапии.

**Материал и методы.** Исследование носило проспективный наблюдательный характер, проведено на базе Московского областного Центра рассеянного склероза при МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №8 от 13.06.2022). Все пациенты, проходившие обследование и принимавшие участие в данном исследовании, подписали информированное согласие.

В исследование были включены 24 пациента (7 мужчин и 17 женщин в возрасте от 23 до 56 лет, средний возраст —  $38,4 \pm 10,3$  года). Длительность заболевания находилась в пределах от 6 мес до 13 лет (в среднем —  $5,6 \pm 3,7$  года). У одной пациентки диагностирован быстропрогрессирующий РС (БПРС), у 19 — ВАРС, у четырех — вторично-прогрессирующий РС с обострениями (ВПРС). Поскольку при переводе больных с ПИТРС первой линии на ПИТРС второй линии процесс отмывки не требовался, исследование проводилось в течение 1–2 мес, в период после отмены препарата первой линии до старта терапии препаратом второй линии.

Оценку неврологических нарушений проводили с использованием шкалы EDSS [15].

В зависимости от выраженности нарушений со стороны пирамидной функциональной системы (ПФС) пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 17 пациентов, у которых оценка ПФС составила 0–2 балла, EDSS — 1–2,5 балла, во 2-ю группу — семь пациентов с оценкой ПФС  $\geq 3$  баллов, EDSS  $\geq 3$  баллов. Контрольную группу составили пять пациентов с заболеваниями периферической нервной системы, которым было назначено МРТ-исследование для исключения сопутствующей патологии ЦНС.



Всем пациентам выполнена МРТ головного мозга по стандартному протоколу. Исследование проводилось на МР-томографе Philips Achieva 3,0 T (Philips, Нидерланды) с использованием радиочастотной катушки для головного мозга. Диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) получены однократно при следующих параметрах сканирования: разрешение  $2,5 \times 2,5 \times 2,5$  мм<sup>3</sup>; область обзора — 120 мм; TR = 2758; TE = 84; 48 срезов; 15 направлений с b-фактором 800 мм<sup>2</sup>/с. В качестве анатомического ориентира для последующего совмещения с данными ДИ получены T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) с инверсией восстановления (TE = 3,5, TR = 7,9, с изотропным вокселем  $1 \times 1 \times 1$  мм).

Полученные ДТИ были обработаны посредством программного обеспечения DTI FiberTrak. Области интереса (regions of interest, ROI) для полуавтоматического построения пирамидных трактов установлены на одинаковом уровне справа и слева: ROI(1) — в проекции заднего бедра внутренней капсулы, ROI(2) — на уровне олив ипсилатерально. При отслеживании волокон использовались стандартные параметры: минимальная фракционная анизотропия (FA) — 0,15; максимальное изменение угла — 27°; минимальная длина волокна — 10 мм. Измерение количественных показателей: объема пучка (V), длины пучка в области исследования (L), FA, измеряемого коэффициента диффузии (ADC) — проводилось автоматически посредством программного обеспечения DTI FiberTrak.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus Pro 7.6.5.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), порядковые данные — в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Учитывая небольшие объемы выборок, нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. При анализе количественных данных для сравнения показателей трех независимых выборок применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с поправкой Бонферрони (уровень значимости  $p < 0,0167$ ). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязи количественных переменных использовали коэффициент корреляции Пирсона R, порядковых переменных — коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (Rho) и Кендалла (Tau).

**Результаты.** Пациенты, включенные в исследование, сами отмечали ухудшение состояния, и у них были выявлены клинические признаки прогрессирования РС в течение предшествующего года в виде нарастания пирамидной симптоматики, сенсорных нарушений, атаксии, появления тазовых нарушений. Выявлена отрицательная динамика в виде появления новых гиперинтенсивных на T2-ВИ очагов (20 пациентов) и активных очагов, накапливающих гадолиний (семь пациентов). Полученные клинические данные, свидетельствующие о неэффективности терапии ПИТРС первой

линии в течение предшествующего года, и данные МРТ подтвердили необходимость эскалации на вторую линию ПИТРС. У пациентки с БПРС, ранее не получавшей терапию ПИТРС, было зарегистрировано два обострения с нарастанием инвалидизации на 1 балл EDSS и более при каждом обострении, подтвержденные данными МРТ головы и шеи, с наличием очагов в стратегических зонах (заднее бедро левой внутренней капсулы головного мозга, левый боковой канатик спинного мозга), угрожавших нарастанием инвалидизации. У девяти из обследованных пациентов в ROI были визуализированы гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги (у двоих — накопление гадолиния на T1-ВИ), свидетельствующие о поражении пирамидного тракта.

Демографические показатели пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. Существенных различий по половому составу, возрасту и длительности течения РС между пациентами 1-й и 2-й групп не выявлено. Статистически значимо группы различались по типу течения: в 1-й группе преобладал ВАРС, во 2-й — ВПРС ( $\chi^2=4,881$ ;  $p=0,028$ ). Также различались оценка по EDSS ( $p < 0,001$ ) и оценка ПФС ( $p < 0,001$ ).

Результаты диффузионно-тензорного исследования пирамидного тракта на протяжении от передних двух третей заднего бедра внутренней капсулы до варолиева моста на уровне олив (ROI) представлены в табл. 2. У пациентов 1-й группы измеряемые показатели были близки к данным контрольной группы, за исключением длины пирамидного тракта, где было отмечено статистически значимое снижение данного показателя. У пациентов 2-й группы, напротив, отмечены статистически значимые отличия от данных контрольной группы, за исключением объема пирамидного тракта (с учетом поправки Бонферрони). Хотя по всем показателям отмечено ухудшение данных у пациентов 2-й группы по сравнению как с данными 1-й группы, так и с контролем (уменьшение объема пирамидного тракта, снижение показателя FA, повышение значения ADC, уменьшение длины пирамидного тракта), статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп зарегистрированы только по объему пирамидного тракта, что, вероятно, объясняется малым объемом выборки.

Таблица 1.

*Клинико-демографические показатели обследованных пациентов*

Table 1.

*Clinical and demographic parameters of patients*

Показатель	Все обследованные (n=24)	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=7)
Пол, М/Ж	7/17	6/11	1/6
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$38,4 \pm 10,3$	$37,6 \pm 9,6$	$39,8 \pm 11,5$
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$5,6 \pm 3,7$	$5,6 \pm 4,1$	$5,5 \pm 3,0$
Тип течения РС:			
БПРС	1	1	—
ВАРС	19	15	4
ВПРС	4	1	3
EDSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,5; 3,5]	1,5 [1,5; 2,0]	4,5 [3,5; 5,5]
Нарушения со стороны ПФС, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 1,0]	3,0 [3,0; 3,0]

В качестве иллюстрации приводим результаты обследования пациентов 1-й и 2-й групп (рис. 1, 2), при этом продемонстрировано снижение объема пирамидного тракта и возрастание ADC при прогрессировании пирамидной недостаточности.

Для определения взаимосвязи между переменными был проведен корреляционный анализ. Учитывая категори-

Таблица 2. Показатели диффузионно-тензорного исследования пирамидного тракта у пациентов с РС

Table 2. Indicators of the diffusion tensor imaging (DTI) of the pyramidal tract in patients with MS

Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=7)	Контроль (n=5)
V, мм <sup>3</sup>	7414±1490 <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b>	5650±1828	7252±1025 p <sub>1-к</sub> =0,543 p <sub>2-к</sub> =0,018
FA	0,515±0,031 p <sub>1-2</sub> =0,296	0,504±0,016	0,524±0,009 p <sub>1-к</sub> =0,045 <b>p<sub>2-к</sub>&lt;0,001</b>
ADC, 10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /с	0,826±0,052 p <sub>1-2</sub> =0,113	0,857±0,065	0,807±0,02 p <sub>1-к</sub> =0,574 <b>p<sub>2-к</sub>&lt;0,01</b>
L, мм	123,5±12,4 p <sub>1-2</sub> =0,04	116,4±4,7	133,5±7,1 <b>p<sub>1-к</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-к</sub>&lt;0,001</b>

**Примечание.** Показатели статистической значимости различий: p<sub>1-2</sub> — между 1-й и 2-й группами; p<sub>1-к</sub> — между 1-й и контрольной группами; p<sub>2-к</sub> — между 2-й и контрольной группами. Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

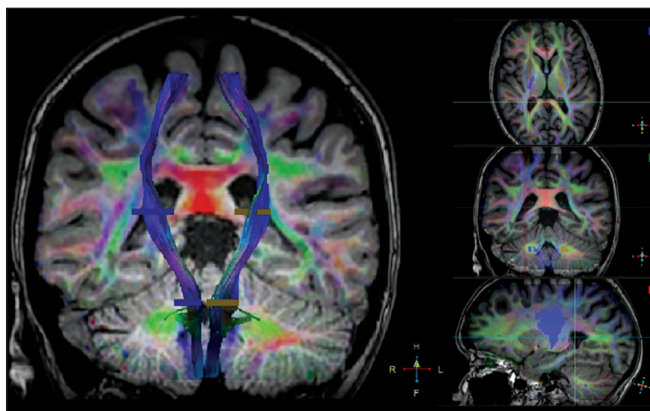


Рис. 1. ДТИ пациентки Г., 25 лет.

Диагноз: ВАРС, ремиссия. EDSS — 1 балл. Нарушения со стороны ПФС — 1 балл. Объем пирамидного тракта: d = 10 473 мм<sup>3</sup>, s = 10 198 мм<sup>3</sup>. ADC: d=0,75, s=0,77

Fig. 1. DTI of patient G., 25 years old.

Diagnosis: HAMS, remission. EDSS — 1 point. Pyramidal functional system impairment — 1 point. Volume of the pyramidal tract: d=10,473 mm<sup>3</sup>, s=10,198 mm<sup>3</sup>. ADC: d=0.75, s=0.77

альный характер переменных EDSS и ПФС, были использованы ранговые коэффициенты Спирмена и Кендалла, для выявления взаимосвязи между количественными переменными использовали коэффициент Пирсона, данные представлены в табл. 3.

Как видно из приведенных данных, обнаружена обратная корреляция между выраженностью неврологического дефицита (по данным EDSS и ПФС) и объемом и длиной пирамидного тракта. Обнаружено, что при увеличении длительности течения заболевания возрастало значение ADC и снижался показатель FA.

Мы оценили диагностическую значимость асимметрии показателей диффузионно-тензорной МРТ у всех обследованных пациентов с РС (n=24). Выявлено статистически значимое различие в числе лиц с асимметрией объема правого и левого пирамидных трактов на 20% и более между больными РС и контрольной группой ( $\chi^2=5,934$ ; p=0,015), при этом у пациентов с РС отмечены корреляции между выраженностью неврологического дефекта по EDSS и ПФС и наличием асимметрии объемов пирамидных трактов (Rho=0,403; p=0,018 и Rho=0,274; p=0,03 соответственно).

При сравнении числа лиц, у которых показатель FA выходил за пределы 95% доверительного интервала (ДИ), обнаружено статистически значимое различие между больными РС и контрольной группой ( $\chi^2=5,587$ ; p=0,019). При сравнении числа лиц, у которых показатель ADC выходил за пределы 95% ДИ, обнаружено статистически значимое различие между больными РС и контрольной группой ( $\chi^2=6,0$ ; p=0,015). При сравнении числа лиц, у которых показатель длины пирамидного тракта выходил за пределы 95% ДИ, обнаружено статистически значимое различие между больными РС и контрольной группой ( $\chi^2=4,196$ ; p=0,041). Существенных корреляций этих показателей в группе больных РС с EDSS и ПФС не выявлено.

**Обсуждение.** В результате проведенного исследования было обнаружено, что диффузионно-тензорная МРТ с тра-

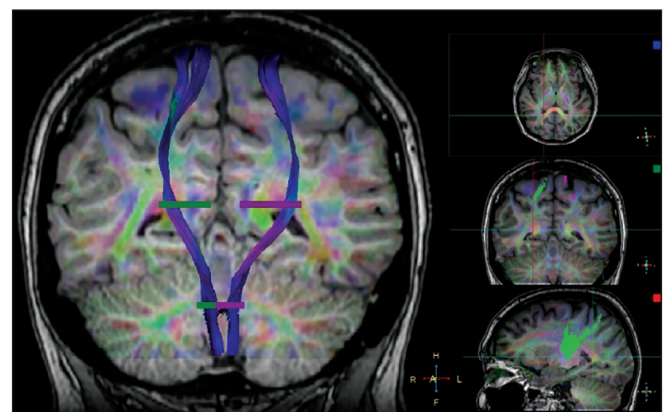


Рис. 2. ДТИ пациентки М., 48 лет.

Диагноз: ВАРС, ремиссия. EDSS — 3,5 балла. Нарушения со стороны ПФС — 3 балла. Объем пирамидного тракта: d=2350 мм<sup>3</sup>, s=2519 мм<sup>3</sup>. ADC: d=0,8, s=0,79

Fig. 2. DTI of patient M., 48 years old.

Diagnosis: HAMS, remission. EDSS — 3.5 points. Pyramidal functional system impairment — 3 points. Volume of the pyramidal tract: d=2350 mm<sup>3</sup>, s=2519 mm<sup>3</sup>. ADC: d=0.8, s=0.79

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

ктографией позволила получить дополнительные данные о состоянии пирамидного тракта у пациентов с РС по сравнению с традиционно применяемыми режимами МРТ.

Отмечено снижение объема пирамидного тракта у пациентов с клиническими признаками его поражения, при этом обнаружена не только асимметрия данного показателя, но и его снижение на клинически интактной стороне, что косвенно может свидетельствовать о визуально не выявляемых признаках поражения пирамидного тракта.

Была отмечена отчетливая тенденция к снижению показателя FA, увеличению значения ADC и снижению длины пирамидного тракта в ROI по мере нарастания пирамидного дефицита. Обнаружены отрицательные корреляции показателей неврологического дефицита с объемом и длиной пирамидного тракта, а также прямая корреляция длительности течения РС с ADC и обратная — с FA.

Отмечено статистически значимое увеличение числа асимметричных показателей длины и объема, FA и ADC у больных РС по сравнению с контролем, что также может расцениваться как признак поражения пирамидного тракта. При этом ADC и FA были изменены не только на стороне более выраженного дефекта пирамидной системы, но и на противоположной стороне, что позволяет констатировать наличие не визуализируемых в режимах T1-ВИ и T2-ВИ очагов повреждения БВ у обследованных пациентов. Сходные с нашими данные получены Н. Larassati и соавт. [16], выявившими снижение FA и повышение ADC не только в зонах пораженного БВ, но и в областях с визуально интактным БВ. Авторами была обнаружена прямая корреляция ADC и обратная корреляция FA с показателем EDSS; такие корреляции отметили также М. Elsayed и соавт. [17].

D. Valdes Cabrera и соавт. [18] изучали показатели диффузионно-тензорной МРТ трактов лимбической системы, ответственных за когнитивные процессы, при этом ими также было обнаружено уменьшение объемов исследованных трактов, снижение FA и повышение ADC у пациентов при всех типах течения РС в сравнении со здоровым контролем, причем авторы, в отличие от нас, не выявили корреляции с данными нейропсихологических тестов и EDSS. Структуры лимбической системы, гиппокамп, свод и др. омываются цереброспинальной жидкостью

(ЦСЖ) III и боковых желудочков; это, по мнению авторов, подтверждает наличие провоспалительных факторов в ЦСЖ [19], следствием чего являются большое число перивентрикулярных очагов в БВ при РС, а также выраженность повреждения при небольшой длительности заболевания. Отметим, что пирамидный тракт при его прохождении в полушариях и стволе мозга не имеет такого близкого контакта с ЦСЖ.

Ранее неоднократно отмечалась недостаточная чувствительность и специфичность МРТ при оценке процессов нейровоспаления, демиелинизации и степени повреждения аксонов при применении режимов T2-ВИ и FLAIR, наиболее часто используемых специалистами лучевой диагностики и клиницистами в практической деятельности. Для преодоления ограничений традиционных методов шире применяется диффузионно-тензорная МРТ с трактографией, что позволяет получить количественную информацию об ультраструктуре ткани мозга; показана эффективность данного метода и при других неврологических заболеваниях [20].

Структурно патология ЦНС при РС проявляется демиелинизацией БВ и аксональной дегенерацией, что ведет к нарушению архитектоники БВ головного и спинного мозга. Недавние исследования показали, что у больных РС происходит изменение показателей ADC и FA как в местах поражения, так и в БВ, визуально не измененном, что может отражать микроструктурные повреждения вещества головного и спинного мозга [21, 22]. Повышение показателя ADC и снижение FA связывают с вазогенным отеком и воспалением БВ в очагах острой демиелинизации, но еще более выраженные сдвиги объясняют нейродегенеративным процессом, в результате чего происходит расширение внеклеточного пространства вследствие гибели аксонов [23].

Отмечено, что традиционно используемые режимы МРТ не позволяют получить всю необходимую информацию о поражении головного и спинного мозга у больных РС, особенно в процессе лечения. Этим обусловлена необходимость применения новых диагностических подходов [24–26].

**Заключение.** В результате проведенного исследования можно сделать вывод о ценности исследования пирамидного тракта у больных РС методом диффузионно-тензорной МРТ с трактографией для объективизации степени поражения волокон пирамидного тракта, поскольку этот метод позволяет получить количественную оценку его сохранности, демонстрируя не визуализируемые при использовании общепринятых режимов МРТ повреждения БВ.

Отмечено отчетливое снижение таких показателей, как объем, длина пирамидного тракта и FA, повышение ADC, асимметрия этих показателей, причем выявлены корреляции с уровнем пирамидной недостаточности, оценкой по EDSS и длительностью течения РС. Очевидно, что данный метод позволит более точно оценивать динамику заболевания и эффективность проводимой терапии.

Таблица 3. Величина коэффициентов корреляции между некоторыми переменными

Table 3. Magnitude of correlation coefficients between some variables

Корреляции между переменными	Rho Спирмена	P	Тай Кендалла	P	R Пирсона	P
EDSS vs. V	-0,5246	<0,001	-0,3976	<0,001		
ПФС vs. V	-0,4920	<0,001	-0,4158	<0,001		
ПФС vs. L	-0,3115	0,026	-0,2294	0,018		
Длительность РС vs. ADC					0,286	0,042
Длительность РС vs. FA					-0,290	0,039

**Примечание.** Приведены только значения коэффициентов корреляции с уровнем статистической значимости различий  $p < 0,05$ .



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singh S, Dallenga T, Winkler A, et al. Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2017 Mar 17;14(1):57. doi: 10.1186/s12974-017-0831-8
2. Herbert E, Engel-Hills P, Hattingh C, et al. Fractional anisotropy of white matter, disability and blood iron parameters in multiple sclerosis. *Metab Brain Dis*. 2018;33(2):545-57. doi: 10.1007/s11011-017-0171-5. Epub 2018 Feb 2.
3. Faivre A, Robinet E, Guye M, et al. Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. *Mult Scler*. 2016;22(13):1695-708. doi: 10.1177/1352458516628657. Epub 2016 Feb 2.
4. Von Schwandenflug N, Koch SP, Krohn S, et al. Increased flexibility of brain dynamics in patients with multiple sclerosis. *Brain Commun*. 2023;5(3):fcad143. doi: 10.1093/braincomms/fcad143
5. 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
6. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009 May;5(5):256-66. doi: 10.1038/nrneurol.2009.41
7. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Number of MRI T1-hypointensity corrected by T2/FLAIR lesion volume indicates clinical severity in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231225. doi: 10.1371/journal.pone.0231225
8. Kolind S, Matthews L, Johansen-Berg H, et al. Myelin water imaging reflects clinical variability in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2012;60(1):263-70. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.070. Epub 2011 Dec 6.
9. Johnson P, Vavasour IM, Stojkova BJ, et al. Myelin heterogeneity for assessing normal appearing white matter myelin damage in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2023;33(2):227-34. doi: 10.1111/jon.13069. Epub 2022 Nov 28.
10. Nataf S. Myelinodegeneration vs. Neurodegeneration in MS Progressive Forms. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 13;24(2):1596. doi: 10.3390/ijms24021596
11. Куликова СН, Брюхов ВВ, Переседова АВ и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;112(2-2):52-9.
12. Kulikova SN, Briukhov VV, Peresedova AV, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance tomography and tractography in multiple sclerosis: a review. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2-2):52-9 (In Russ.).
13. Lipp I, Parker GD, Tallantyre EC, et al. Tractography in the presence of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage*. 2020;209:116471. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116471. Epub 2019 Dec 24.
14. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Шерман МА и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(Прил. 1):9-15. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
16. Larassati H, Pandelaki J, Estiasari R, et al. Diffusion magnetic resonance imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: correlation with brain volume and clinical disability. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:11795735221098147. doi: 10.1177/11795735221098147
17. Elsayed M, Abdulaziz K, El-Toukhy MMB, Asaad RE. Diffusion tensor imaging for assessment of normally appearing white matter of the brain and spinal cord in cases of multiple sclerosis: a multi-parametric correlation in view of patient's clinical status. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50(30). doi: 10.1186/s43055-019-0031-x
18. Valdes Cabrera D, Stobbe R, Smyth P, et al. Diffusion tensor imaging tractography reveals altered fornix in all diagnostic subtypes of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):e01514. doi: 10.1002/brb3.1514. Epub 2019 Dec 19.
19. Matejcikova Z, Mares J, Prikrylova Vranova H, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Feb;122(2):273-7. doi: 10.1007/s00702-014-1244-9. Epub 2014 Jun 4.
20. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):20-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
21. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int*. 2013;2013:671730. doi: 10.1155/2013/671730. Epub 2013 Mar 31.
22. Klistorner A, Wang C, Yiannikas C, et al. Diffusivity in the core of chronic multiple sclerosis lesions. *PLoS One*. 2018 Apr 25;13(4):e0194142. doi: 10.1371/journal.pone.0194142
23. Eisele P, Szabo K, Griebel M, et al. Reduced diffusion in a subset of acute MS lesions: A serial multiparametric MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Aug;33(7):1369-73. doi: 10.3174/ajnr.A2975. Epub 2012 May 10.
24. Zivadinov R, Stosic M, Cox JL, et al. The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *J Neurol*. 2008 Mar;255 Suppl 1:61-74. doi: 10.1007/s00415-008-1009-1
25. Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An update. *Clin Neuroradiol*. 2015 Oct;25 Suppl 2:157-65. doi: 10.1007/s00062-015-0430-y. Epub 2015 Jul 23.
26. Asaadi F, Faeghi F, Ashrafi F, Sanei Taheri M. Clinical Significance of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging on Treatment Efficacy in MS Patients With Acute Attacks. *Basic Clin Neurosci*. 2021 Nov-Dec;12(6):729-36. doi: 10.32598/bcn.2021.1560.1. Epub 2021 Nov 1.



Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.02.2024/14.05.2024/15.05.2024

### **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.

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>  
Тония Г.Т. <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>  
Степанова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>  
Лиждвой В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0367-8282>  
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

# Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция при цервикальной дистонии и коморбидных психических расстройствах



Рагимова А.А.<sup>1</sup>, Петелин Д.С.<sup>2</sup>, Галаяутдинова А.Н.<sup>2</sup>, Толмачева В.А.<sup>2</sup>, Волець Б.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”», Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>1</sup>Россия, 109028, Москва, Покровский бульвар, 11; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; <sup>3</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цервикальная дистония (ЦД) является широко распространенной формой двигательных нарушений, при которой отмечается высокая частота коморбидных психических расстройств. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) эффективна при депрессии и других психических расстройствах, но ее эффективность при ЦД с коморбидными психическими расстройствами мало изучена.

**Цель исследования** — изучение эффективности рТМС при ЦД и коморбидных психических расстройствах.

**Материал и методы.** Семнадцать пациентов с ЦД прошли курс из 10 сеансов рТМС (протокол: 1 Гц, 600 импульсов в область левой первичной моторной коры). Оценка тяжести психических расстройств, качества жизни и выраженности ЦД осуществлялась при помощи шкал HADS, SF-36, CDQ-24.

**Результаты.** После курса ТМС были отмечены существенная редукция тревоги (с  $12,2 \pm 4,1$  до  $6,3 \pm 2,1$  балла;  $p < 0,01$ ) и депрессии (с  $8,4 \pm 3,7$  до  $5,2 \pm 3,2$  балла;  $p < 0,01$ ) по шкале HADS, значимое улучшение как физического (с  $37 \pm 15,2$  до  $45 \pm 17,3$  балла;  $p = 0,017$ ), так и психического (с  $31 \pm 11,2$  до  $38 \pm 9,6$  балла;  $p = 0,008$ ) компонентов качества жизни по SF-36. Выраженность тяжести ЦД по CDQ-24 также существенно уменьшилась (с  $60,2 \pm 11,7$  до  $51 \pm 12,4$  балла;  $p = 0,022$ ), причем улучшение было зарегистрировано по подшкалам эмоционального благополучия, а также социальной и семейной жизни.

**Заключение.** Отмечена эффективность рТМС в отношении уменьшения выраженности как проявлений ЦД, так и коморбидных психических расстройств.

**Ключевые слова:** цервикальная дистония; транскраниальная магнитная стимуляция; нелекарственные биологические методы терапии; немоторные симптомы; нейропсихиатрия.

**Контакты:** Айнур Алигедаровна Рагимова; [ragimovaasia@gmail.com](mailto:ragimovaasia@gmail.com)

**Для ссылки:** Рагимова АА, Петелин ДС, Галаяутдинова АН, Толмачева ВА, Волець БА. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция при цервикальной дистонии и коморбидных психических расстройствах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-38-43

## Rhythmic transcranial magnetic stimulation in the treatment of cervical dystonia and comorbid mental disorders

Ragimova A.A.<sup>1</sup>, Petelin D.S.<sup>2</sup>, Galyautdinova A.N.<sup>2</sup>, Tolmacheva V.A.<sup>2</sup>, Volel B.A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>National Research University “Higher School of Economics”, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; <sup>3</sup>Mental Health Research Center, Moscow

<sup>1</sup>11, Pokrovskiy Blvd., Moscow 109028, Russia; <sup>2</sup>2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; <sup>3</sup>34, Kashirskoe Sh., Moscow 115522, Russia

Cervical dystonia (CD) is a common form of movement disorder with a high incidence of comorbid mental disorders. Rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in depression and other mental disorders, but its efficacy in CD with comorbid mental disorders has been poorly studied.

**Objective:** to investigate the efficacy of rTMS in CD and comorbid mental disorders.

**Material and methods.** Seventeen patients with CD underwent a course of 10 rTMS sessions (protocol: 1 Hz, 600 pulses to the left primary motor cortex). The severity of mental disorders, quality of life and severity of cervical dystonia were assessed using the HADS, SF-36 and CDQ-24 scales.

**Results.** After transcranial magnetic stimulation treatment, a significant reduction in anxiety (from  $12.2 \pm 4.1$  to  $6.3 \pm 2.1$  points;  $p < 0.01$ ) and depression (from  $8.4 \pm 3.7$  to  $5.2 \pm 3.2$  points;  $p < 0.01$ ) on the HADS scale were noted, and a significant improvement in both physical (from  $37 \pm 15.2$  to  $45 \pm 17.3$  points;  $p = 0.017$ ) and mental (from  $31 \pm 11.2$  to  $38 \pm 9.6$  points;  $p = 0.008$ ) quality of life components according to SF-36. The severity of CD according to CDQ-24 also decreased significantly (from  $60.2 \pm 11.7$  to  $51 \pm 12.4$  points;  $p = 0.022$ ), and there were improvements in the subscales of emotional well-being and social and family life.

**Conclusion.** The efficacy of rTMS in reducing the severity of both manifestations of CD and comorbid mental disorders was established.

**Keywords:** cervical dystonia; transcranial magnetic stimulation; non-drug biological therapies; non-motor symptoms; neuropsychiatry.

**Contact:** Aynur Aligeydarovna Ragimova; [ragimovaasia@gmail.com](mailto:ragimovaasia@gmail.com)

**For reference:** Ragimova AA, Petelin DS, Galyautdinova AN, Tolmacheva VA, Volel BA. Rhythmic transcranial magnetic stimulation in the treatment of cervical dystonia and comorbid mental disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-38-43

Цервикальная дистония (ЦД) представляет собой уникальное двигательное расстройство, характеризующееся повторяющимися стабильными рефлекторными мышечными сокращениями, которые приводят к изменению положения тела в пространстве.

Одним из определяющих симптомов ЦД является распространённость немоторных симптомов (64–91,4%), значительно влияющих на качество жизни (КЖ) пациента [1–4]. Клиническая картина течения психических симптомов при ЦД отличается не зависящей от моторных симптомов динамикой [5–7].

При ЦД генерализованное тревожное расстройство отмечается у 6%, паническое расстройство — у 5%, агорафобия — у 12%, социальная фобия — у 9% пациентов [8, 9]. Частота социофобии достигает 75%, что выше, чем при других экстрапирамидных заболеваниях, например болезни Паркинсона, при которой этот показатель не превышает 35% [10]. Депрессивные расстройства встречаются у 40–46%, единичный депрессивный эпизод отмечается у 9,7%, рекуррентное депрессивное расстройство — у 6,2% пациентов с ЦД [11]. Важно отметить, что тревожные или депрессивные расстройства при ЦД не связаны исключительно с фактом заболевания, а должны рассматриваться как самостоятельные коморбидные состояния, влияющие на КЖ пациента [6, 11].

В связи с хроническим характером ЦД и обсуждаемой выше высокой представленностью коморбидных психических расстройств большой интерес представляет использование дополнительных методов лечения, таких как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). В настоящее время показана эффективность рТМС при депрессиях [12]. Опыт использования данного метода при ЦД пока ограничен, однако доступные работы позволяют сделать выводы о больших перспективах применения рТМС у обсуждаемой категории пациентов [13, 14].

**Целью** нашего исследования является изучение эффективности рТМС в отношении как ЦД, так и коморбидных психических расстройств.

**Материал и методы.** Настоящее исследование выполнено в период 2021–2023 гг. в рамках коллаборации между Сеченовским Университетом и НИУ «Высшая школа экономики». База выполнения исследования — Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Все участники исследования перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие на проведение курса рТМС и были проинформированы о возможности отозвать согласие в любой момент. Включение в исследование проводилось после клинической верификации диагноза и оценки соответствия приведенным ниже критериям включения/исключения.

**Критерии включения в исследование:**

1. Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
2. Верифицированный клинический диагноз ЦД.
3. Наличие коморбидных психических расстройств.

4. Наличие клинически значимых немоторных симптомов (>40 баллов по шкале CDQ-24).

5. Возраст от 18 до 95 лет.

**Критерии исключения:**

1. Вторичный характер ЦД (вызванная инсультом, опухолью, депозитами токсичных соединений).
2. Лекарственное происхождение ЦД.
3. Вовлечение в патологический процесс других анатомических зон.
4. Наличие сопутствующих тяжелых заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на КЖ либо мешающих развернутому неврологическому или психопатологическому обследованию.
5. Наличие в тканях головы металлических имплантатов.
6. Установленный диагноз эпилепсии либо наличие признаков эпи-активности на электроэнцефалограмме.
7. Появление в процессе рТМС субъективно непереносимых побочных эффектов (головная боль, головокружение и т. д.).

Курс рТМС производился при помощи аппарата MagstimRapid<sup>2</sup> с 70-миллиметровой катушкой (Magstim, Великобритания) в специально оборудованном помещении в Клинике нервных болезней. Перед проведением первого сеанса осуществлялась оценка моторного порога (МП) стандартным способом [13]. Протокол стимуляции предполагал воздействие на левую первичную моторную кору с ритмом 1 Гц, всего за сеанс каждый пациент получал 600 импульсов. В нашем исследовании мы выбрали моторную кору в качестве объекта стимуляции в связи с большим удобством в ее достижении и меньшей болезненностью по сравнению со стимуляцией мозжечка. Общий курс терапии для каждого пациента составил 10 сеансов, которые преимущественно организовывались по схеме: пять ежедневных сеансов, два дня перерыва, еще пять последовательных дней стимуляции.

Дизайн исследования предполагал двукратную оценку состояния пациента — до начала курса рТМС и после его завершения. Для комплексного изучения немоторных симптомов ЦД и формальной тяжести коморбидных психических расстройств была сформирована батарея психометрических методик:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) — валидная шкала, которая позволяет достоверно оценивать наличие и выраженность тревожной и депрессивной симптоматики как у здоровых людей, так и у пациентов с соматоневрологической патологией [15].
- Опросник SF-36 — неспецифический опросник, направленный на оценку КЖ пациентов с различными хроническими заболеваниями. В рамках данной шкалы выделяются подшкалы физического и психического благополучия [16]. Большой балл по каждой из субшкал соотносится с более высоким уровнем функционирования.

- Опросник CDQ-24 — специфический опросник, направленный на прицельную оценку КЖ и уровня функционирования пациентов с ЦД. При использовании данного опросника фиксируются как общий балл, так и баллы по пяти подшкалам: стигматизация, эмоциональное благополучие, выраженность болевого синдрома, активность в повседневной жизни и активность в общественной/семейной жизни [17]. Более высокий балл по данной шкале указывает на большую выраженность нарушений функционирования или благополучия.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола №22-21 от 09.12.2021).

В процессе выполнения исследования были обследованы 32 пациента с диагнозом ЦД. Итоговую выборку настоящего исследования составили 17 (53%) пациентов, полностью соответствующих критериям включения. Анализ социодемографических показателей выборки (табл. 1) свидетельствует о существенном преобладании лиц женского пола, а также о достаточно хорошем общем уровне адаптации и социального благополучия — более половины всех лиц в выборке имели как минимум одно высшее образование, свыше 60% участников исследования продолжали работать, в то время как учащих в выборке не было, что закономерно соотносится с медианным возрастом 49 лет, соответствующим

старшей возрастной категории. Семейный статус также был достаточно удовлетворительным, с преобладанием лиц, по настоящее время состоящих в браке. Лиц с установленной инвалидностью в выборке не было.

Оцениваемый пациентами уровень дохода распределялся гармонически, наибольшее число пациентов квалифицировали свой уровень дохода как средний.

Все включенные в исследование пациенты прошли полный курс рТМС, выбывания из исследования в связи с непереносимыми побочными эффектами зарегистрировано не было. О наличии побочных эффектов в процессе терапии сообщили 6 (35,3%) пациентов, были зарегистрированы четыре жалобы на головную боль после проведенного сеанса терапии, три — на головокружение, одна жалоба на спазм жевательной мускулатуры на стороне проведения процедуры. Все описанные побочные эффекты были относительно мягкими и редуцировались к 3–5-й процедуре.

При клинической оценке коморбидных психопатологических состояний у 11 пациентов были установлены расстройства тревожно-фобического спектра (у четырех — паническое расстройство, у двух — генерализованное тревожное расстройство, у пяти — тревожное расстройство неуточненное). Аффективные расстройства были выявлены в четырех наблюдениях (два пациента с дистимией, по одному пациенту с рекуррентным депрессивным расстройством и с единичным депрессивным эпизодом). Еще у двух пациентов были диагностированы расстройства соматоформного круга (соматизированное расстройство).

Статистическая обработка результатов исследования производилась в программе SPSS Statistics v22. Оценка нормальности распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Статистический материал представлен средними значениями, стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) либо в виде медианы с интерквартильным размахом. Значимость клинической динамики в процессе терапии оценивалась при помощи Т-теста для связанных выборок. Корреляции между результатами опросников оценивались при помощи критерия Спирмена. Уровень значимости в исследовании составлял  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Психометрический профиль выборки до и после прохождения рТМС представлен в табл. 2. Как можно убедиться при ознакомлении с таблицей, для выборки в целом была характерна широкая представленность тревожной симптоматики и несколько менее широкая представленность депрессивной симптоматики. При этом выраженность как тревожной, так и депрессивной симптоматики была достаточно невысокой; так, средний балл по подшкале депрессии лишь незначительно превышал отсечку, необходимую для диагностирования субклинической депрессии. В свою очередь среднее значение по подшкале тревоги соответствовало нижней границе установления клинически значимой тревоги.

После курса рТМС было достигнуто статистически значимое снижение выраженности как депрессивной, так и тревожной симптоматики в рамках выборки, при этом оба средних значения редуцировались ниже порога диагностирования субклинически выраженной симптоматики. Данный эффект хорошо соотносится также с существенным снижением доли симптоматических пациентов после курса рТМС: с тревожной симптоматикой — два пациента (оба с диагнозом генерализованного тревожного

Таблица 1. Социодемографические параметры выборки ( $n=17$ )

Table 1. Sociodemographic parameters of the sample ( $n=17$ )

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [37; 56]
Пол, n (%): мужской женский	4 (23,5) 13 (76,5)
Образование, n (%): среднее и среднее специальное неоконченное высшее оконченное высшее два и более высших или ученая степень	1 (5,8) 5 (29,4) 10 (58,8) 1 (5,8)
Трудовой статус, n (%): работает учится не работает на пенсии	11 (64,7) 0 5 (29,4) 1 (5,8)
Семейный статус, n (%): в браке (включая гражданский) овдовел(а) в разводе никогда не состоял(а) в браке	10 (58,8) 3 (17,6) 3 (17,6) 1 (5,8)
Наличие инвалидности, n (%): да нет	0 17 (100)
Оцениваемый уровень дохода, n (%): низкий средний высокий	5 (29,5) 8 (47) 4 (23,5)



расстройства), с депрессивной симптоматикой — один пациент (дистимия).

По данным табл. 3, курс рТМС также приводил к существенному улучшению КЖ пациентов и их уровня функционирования. КЖ по неспецифической шкале SF-36 было снижено как по физическому, так и по психическому компоненту, при этом нарушения в психическом компоненте были несколько более выраженными. После проведенного курса произошло заметное и статистически значимое улучшение как физического, так и психического компонента КЖ по шкале SF-36, что позволяет предполагать наличие положительного эффекта рТМС не только на психическое состояние, но и отчасти на сами симптомы ЦД. При этом перед проведением курса рТМС обнаруживалась значимая корреляция между обеими подшкалами SF-36 и тревогой по шкале HADS ( $r=0,82$  для психического компонента и  $r=0,071$  для физического;  $p<0,05$  для обоих). Корреляция с подшкалой депрессии по HADS была статистически незначимой. В связи с этим можно предположить, что снижение КЖ отчасти связано с имеющейся психопатологической симптоматикой, чем также отчасти объясняется и положительный эффект курса рТМС в отношении обеих подшкал SF-36.

Перед включением в исследование в настоящей выборке было зарегистрировано достаточно большое нарушение функционирования и снижение КЖ по специфической шкале, причем данный эффект был в сопоставимой мере выраженным для всех выделенных в рамках CDQ-24 подшкал (см. табл. 3). После курса рТМС произошло значимое снижение тяжести ЦД по шкале CDQ-24, однако данный эффект нуждается в более детальном анализе.

При дифференцированном рассмотрении отдельных шкал CDQ-24 было установлено, что положительное влияние рТМС было неравномерным и наиболее выраженный эффект был обнаружен по подшкале эмоционального благополучия. В связи с этим можно предположить, что наибольший положительный эффект рТМС в отношении тяжести симптоматики был опосредован улучшением эмоционального состояния пациентов. Данный тезис подтверждается тем фактом, что коэффициенты корреляции между подшкалами HADS и эмоциональным благополучием по CDQ-24 после курса рТМС составили  $r=0,76$  для тревоги и  $r=0,59$  для депрессии (оба коэффициента корреляции статистически значимы при  $p<0,05$ ). Тем не менее положительное влияние на выраженность ЦД в нашем исследовании не ограничивалось эмоциональным благополучием — значимо также улучшилась активность в общественной и семейной жизни, кроме того, определенное улучшение на уровне

статистического тренда было выявлено и в отношении болевого синдрома, а также активности в повседневной жизни. Единственной подшкалой, по которой не было зарегистрировано сколько-нибудь значимой динамики, оказалась подшкала стигматизации.

**Обсуждение.** Наши результаты свидетельствуют, что рТМС оказала положительное воздействие не только на физическое состояние пациентов, но и на их эмоциональное благополучие, что редко учитывается в неврологической практике. Полученные нами результаты согласуются с уже имеющимися данными [18]. Так, в исследовании случайный контроль была произведена рТМС пациентов с фокальной дистонией, в которую входили пациенты не только с ЦД, но и с писчим спазмом. рТМС первичной моторной коры в сочетании с кинезиотерапией оказались полезными и безопасными для облегчения симптомов дистонии и показали уменьшение симптомов при повторном сравнении через 3 мес после проведенного лечения [18].

В рамках рандомизированного исследования S. Pirio Richardson и соавт. [13] рТМС применялась над первичным моторным кортексом, дорсальным премоторным кортексом, дополнительной моторной областью, передней поясной корой и в условиях плацебо. Стимуляция дорсальной премоторной коры и моторной коры продемонстрировала лучшие результаты по данным опросника TWSTRS при сравнении показателей до и после лечения. Интересно, что

Таблица 2. Психометрический профиль пациентов до и после курса рТМС  
Table 2. Psychometric profile of patients before and after rTMS course

Показатель	До лечения	После лечения
Число пациентов с клинически значимой тревожной симптоматикой (>7 баллов по подшкале тревоги), n (%)	13 (76,5)	2 (12)
Число пациентов с клинически выраженной депрессивной симптоматикой (>7 баллов по подшкале депрессии), n (%)	7 (41,2)	1 (5,8)
Средний балл по подшкале тревоги, $M\pm\sigma$	$12,2\pm 4,1$	$6,3\pm 2,1^*$
Средний балл по подшкале депрессии, $M\pm\sigma$	$8,4\pm 3,7$	$5,2\pm 3,2^*$

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — различия статистически значимы ( $p<0,01$ ).

Таблица 3. Динамика по шкалам SF-36 и CDQ-24  
Table 3. Dynamics of the SF-36 and CDQ-24 scales

Шкала	До курса рТМС	После курса рТМС	p-value
SF-36:			
физический компонент	$37\pm 15,2$	$45\pm 17,3$	0,017*
психический компонент	$31\pm 11,2$	$38\pm 9,6$	0,008*
CDQ-24:			
сумма	$60,2\pm 11,7$	$51\pm 12,4$	0,022*
стигматизация	$17,8\pm 7,9$	$17,2\pm 6,7$	0,278
эмоциональное благополучие	$15,2\pm 5,3$	$10,7\pm 6,2$	0,017*
болевого синдром	$9,4\pm 3,3$	$8,3\pm 2,1$	0,079
активность в повседневной жизни	$15,2\pm 4,5$	$14,4\pm 5,1$	0,123
общественная и семейная жизнь	$5,8\pm 1,4$	$3,7\pm 1,3$	0,044*

один из участников сообщил о восстановлении после плацебо-стимуляции; эти результаты соответствуют распространенной идее большой распространенности эффектов плацебо у пациентов с ЦД. Например, анализ систематических обзоров Кокрейновского сообщества о рандомизированных контролируемых исследованиях эффектов ботулинотерапии показал, что из 1604 включенных пациентов 79% сообщили об эффектах, которые невозможно фармакологически объяснить действием ботулинического токсина [19].

Существенным преимуществом нашего исследования является комплексное изучение эффектов рТМС в отношении как ЦД, так и психопатологической симптоматики. При этом улучшение, касающееся самой ЦД, хорошо соотносится с уже опубликованными данными, в то время как выраженное уменьшение выраженности депрессивной и тревожной симптоматики заслуживает отдельного обсуждения. Возможно, отчасти улучшение эмоционального состояния является следствием меньшей выраженности моторных симптомов и улучшения КЖ. С другой стороны, нормализация эмоционального состояния может быть также ассоциирована с косвенным воздействием на другие нейрональные контуры вследствие стимуляции моторной коры [20].

Результаты исследования раскрывают широкий спектр улучшений, включая активность в общественной и семейной жизни, а также статистически значимое улучшение болевого синдрома и активности в повседневной жизни. Этот комплексный подход к оценке эффективности рТМС является инновационным и важным шагом в направлении персонализированного лечения ЦД. Нельзя упускать из виду, что вмешательство рТМС способствовало не только улучшению физических симптомов, но и повышению КЖ пациентов, оцениваемого с использованием различных шкал [10, 21].

Результаты нашего исследования не только способствуют лучшему пониманию терапевтических подходов к лечению ЦД, но также подтверждают теорию о дисбалансе систем возбуждения и торможения в головном мозге у пациентов с ЦД. Этот дисбаланс находит подтверждение в снижении выраженности психических симптомов и улучшении КЖ после применения ингибирующего протокола на моторную кору у пациентов с ЦД. Интересно, что, даже принимая во внимание независимость течения немоторных симптомов от динамики основного заболевания, наше исследование подтверждает общий генез возникновения немоторных симптомов [8]. Эти выводы говорят о перспективности ингибирующих подходов при стимуляции первичной моторной коры в контексте лечения ЦД и подчеркивают важность дальнейших исследований в данной области.

Полученные нами результаты также подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания параметров стимуляции и механизмов, обеспечивающих максимальные терапевтические результаты в контексте ЦД. Оптимизация протоколов стимуляции имеет потенциал в отношении улучшения эффективности терапии и персонализации подхода к каждому пациенту.

В качестве *основных ограничений* нашего исследования следует упомянуть его открытый характер, что делает наши данные предварительными и нуждающимися в воспроизведении в рамках заслепленных исследований с применением имитационного рТМС.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования отмечена эффективность рТМС в отношении уменьшения выраженности как проявлений ЦД, так и коморбидных психических расстройств. Требуется дальнейшие рандомизированные исследования рТМС с имитацией метода терапии при ЦД.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE collaborative group. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):608-14. doi: 10.1136/jnnp.72.5.608
2. Van den Dool J, Tijssen MA, Koelman JH, et al. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Nov;32:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.014. Epub 2016 Aug 15.
3. Mahajan A, Jankovic J, Marsh L, et al.; members of the Dystonia Coalition. Cervical dystonia and substance abuse. *Neurol*. 2018 Apr;265(4):970-5. doi: 10.1007/s00415-018-8840-9. Epub 2018 Mar 22.
4. Толмачева ВА, Юзбашян ПГ, Петелин ДС и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 [Tolmacheva VA, Yuzbashyan PG, Petelin DS, et al. Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):38-43. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-38-43 (In Russ.)].
5. Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, et al. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):583-5. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.076. Epub 2015 Jul 29.
6. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81. doi: 10.1093/brain/awr224. Epub 2011 Sep 20.
7. Нодель МР, Салоухина НИ, Толмачева ВА. Влияние не двигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25 [Nodel MR, Saloukhina NI, Tolmacheva VA. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):19-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-19-25 (In Russ.)].
8. Ceylan D, Erer S, Zarifoglu M, et al. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci*. 2019 Apr;40(4):725-31. doi: 10.1007/s10072-019-3719-9. Epub 2019 Jan 18.
9. Gündel H, Wolf A, Xidara V, et al. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):499-504. doi: 10.1136/jnnp.71.4.499
10. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1990 Feb;147(2):217-20. doi: 10.1176/ajp.147.2.217
11. Ortiz RM, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2216-23. doi: 10.1007/s00415-019-09402-0. Epub 2019 May 31.

12. Brini S, Brudasca NI, Hodkinson A, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation for treating major depressive disorder: An umbrella review and re-analysis of published meta-analyses of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev.* 2023 Mar;100:102236. doi: 10.1016/j.cpr.2022.102236. Epub 2022 Dec 8.
13. Pirio Richardson S, Tinaz S, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *PLoS One.* 2015 Apr 29;10(4):e0124937. doi: 10.1371/journal.pone.0124937
14. Bradnam LV, McDonnell MN, Ridding MC. Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation and Motor Control Training in Individuals with Cervical Dystonia. *Brain Sci.* 2016 Nov 23;6(4):56. doi: 10.3390/brainsci6040056
15. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
16. LoMartire R, Ang BO, Gerdle B, Vixner L. Psychometric properties of Short Form-36 Health Survey, EuroQol 5-dimensions, and Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with chronic pain. *Pain.* 2020 Jan;161(1):83-95. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001700
17. Müller J, Wissel J, Kemmler G, et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 May;75(5):749-53. doi: 10.1136/jnnp.2003.013441
18. De Oliveira Souza C, Goulardins J, Coelho DB, et al. Non-invasive brain stimulation and kinesiotherapy for treatment of focal dystonia: Instrumental analysis of three cases. *J Clin Neurosci.* 2020 Jun;76:208-10. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.025. Epub 2020 Apr 10.
19. Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira JJ, Costa J. Adverse events with botulinum toxin treatment in cervical dystonia: How much should we blame placebo? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Nov;56:16-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.017. Epub 2018 Jun 15.
20. Hu YT, Hu XW, Han JF, et al. Motor cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder. A preliminary randomized controlled clinical trial. *J Affect Disord.* 2024 Jan 1;344:169-75. doi: 10.1016/j.jad.2023.10.058. Epub 2023 Oct 11.
21. Berman BD, Junker J, Shelton E, et al. Psychiatric associations of adult-onset focal dystonia phenotypes. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Jul;88(7):595-602. doi: 10.1136/jnnp-2016-315461. Epub 2017 Apr 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.01.2024/18.05.2024/19.05.2024

#### 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.

Рагимова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Галютдинова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

# Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование



Гузий Е.А., Сергеев А.В., Табеева Г.Р.

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

Распространенность лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) среди населения составляет около 7%, частота рецидивов ЛИГБ после успешного лечения — около 40% в течение 5 лет.

**Цель исследования** — анализ факторов риска рецидивирования ЛИГБ и построение прогностической модели вероятности развития рецидива после лечения.

**Материал и методы.** Проведен анализ характеристик 117 пациентов с ЛИГБ согласно клиническим данным, а также согласно данным анкетирования с использованием шкал головной боли (MMAS-8, MIDAS, HALT, HIT-6, mTOQ-5), психоэмоционального профиля (PCS, шкала тревоги Спилбергера–Ханина, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, тест SAGE, LDQ) на момент поступления в стационар, а также спустя 9 мес после старта терапии. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное лечение, включающее образовательную беседу, «детоксикационную» и симптоматическую терапию периода отмены с одновременным назначением курса профилактического лечения хронической мигрени (ХМ).

**Результаты.** Выявлено, что до сих пор существует низкий уровень диагностики ХМ и ЛИГБ. Путем построения прогностической модели вероятности рецидива ЛИГБ мы определили важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95% ДИ 13,1–23,4), уровень алекситимии (балл по шкале TAS-26: ОШ 11,3; 95% ДИ 6,3–18,1), частота приема комбинированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95% ДИ 4,3–11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,1–5,7).

**Заключение.** Высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности алекситимии и импульсивного поведения, является значимым фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии. Можно предположить, что при наличии в анамнезе неэффективных попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, а также при длительном злоупотреблении анальгетиками препаратами выбора могут быть моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду, ботулинотерапия или вариант комбинированного лечения.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированная головная боль; факторы риска; алекситимия; катастрофизация; импульсивность; прогностическая модель.

**Контакты:** Гузья Рафкатовна Табеева; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Анализ предикторов рецидива лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное клинико-психологическое исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):44–51.  
**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-3-44-51

*Analyzing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study*

*Guzy E.A., Sergeev A.V., Tabeeva G.R.*

*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*

The prevalence of drug-induced headache (DIHA) in the population is about 7%, and the relapse rate of DIHA after successful treatment is about 40% within 5 years.

**Objective:** to analyze the risk factors for recurrence of DIHA and to develop a prognostic model for the probability of relapse after treatment.

**Material and methods.** The characteristics of 117 patients with DIHA were analyzed on the basis of clinical data and questionnaire data using headache scales (MMAS-8, MIDAS, HALT, HIT-6, mTOQ-5), psycho-emotional profiles (PCS, Spielberger-Hanin Anxiety Scale, PHQ-9, BIS-11, TAS-26, SAGE test, LDQ) that were performed at the time of admission to the clinic and 9 months after the start of therapy. All patients enrolled in the study received a complex treatment that included an educational conversation, “detoxification” and symptomatic therapy during the withdrawal period along with a preventive treatment for chronic migraine (CM).



**Results.** It was shown that there is still a low level of diagnosing of CM and DIHA. By creating a prediction model for the likelihood of recurrence of DIHA, we were able to identify the most important factors for an unfavorable course and recurrence of excessive analgesics use: frequency of analgesic use per day (OR 15.8; 95% CI 13.1–23.4), degree of alexithymia (score on TAS-26 scale: OR 11.3; 95% CI 6.3–18.1), frequency of combined analgesic use per month (OR 7.1; 95% CI 4.3–11.7), degree of pain catastrophizing on the PCS scale (OR 4.7; 95% CI 1.2–7.3), duration of symptomatic drug abuse (OR 3.2; 95% CI 2.1–5.7).

**Conclusion.** A high level of concomitant psychoemotional disorders, especially alexithymia and impulsive behaviour, is a significant risk factor for relapse and should be considered in the treatment of comorbid pathologies. It can be assumed that monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptides, botulinum therapy or combined treatment may be the treatment of choice in cases of ineffective prevention and detoxification attempts in the past as well as in cases of prolonged analgesic abuse.

**Keywords:** drug-induced headache; risk factors; alexithymia; catastrophization; impulsivity; prognostic model.

**Contact:** Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

**For reference:** Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Analysing the predictors of relapse in drug-induced headache: a prospective clinical and psychological study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):44–51.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-3-44-51

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) — форма вторичной цефалгии, которая развивается при злоупотреблении обезболивающими лекарственными препаратами. Не менее чем в 80% случаев ЛИГБ развивается на фоне мигрени [1, 2]. Согласно критериям Международной классификации головных болей (МКГБ-3), избыточным считается прием простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в количестве  $\geq 15$  таблеток в месяц, а триптанов, производных эрготамина и любых комбинаций обезболивающих средств — в количестве  $\geq 10$  доз в месяц [2]. В специализированных клиниках головной боли доля пациентов с ЛИГБ достигает 70% [3].

Согласно результатам ранее проведенных исследований, факторами риска формирования ЛИГБ являются: низкий уровень дохода и образования [4, 5], семейный анамнез злоупотребления различными веществами (в том числе анальгетиками) [6], женский пол (соотношение Ж:М = 4:1), наличие метаболического синдрома, исходно высокая частота головной боли ( $\geq 8$  дней в месяц с головной болью), низкая эффективность купирования приступа головной боли [7, 8], наличие нарушений сна, регулярный прием транквилизаторов, сопутствующие проявления тревоги и депрессии [9–13].

Коморбидные эмоционально-аффективные расстройства играют важную роль как в хронизации первичных форм ГБ, так и в избыточном приеме анальгетиков и развитии ЛИГБ [14–17]. Известно, что для пациентов с мигренью, особенно при тяжелых приступах, характерны специфические формы тревожно-фобических расстройств [18–21]. Одним из вариантов является цефалгофобия — страх возникновения приступа головной боли в безболевого период или фобия усиления боли во время легких эпизодов головной боли [18]. У таких пациентов фобические расстройства могут приводить к формированию избегающего поведения, которое ассоциировано с чрезмерным и бесконтрольным употреблением анальгетиков при отсутствии показаний, в том числе «впрок», с «профилактической» целью [18, 20]. Результаты исследований указывают, что феномен цефалгофобии может более значимо влиять на дезадаптацию пациентов, чем сам приступ головной боли [20]. Установлено, что при хронической мигрени (ХМ) и ЛИГБ частота и выраженность фобических расстройств значимо вы-

ше, чем у пациентов с эпизодической и хронической мигренью без избыточного приема анальгетиков [20]. Другим специфичным для мигрени феноменом является кинезиофобия — страх двигательной активности в межприступном периоде, а также в период головной боли из-за боязни, что боль усилится [21]. Оценить ее уровень можно с помощью специально разработанной шкалы симптомов боли и тревоги (Pain Anxiety Symptoms Scale, PASS-20) или краткой формы опросника страха боли (Fear of Pain Questionnaire — Short Form, FPQ-SF) [21]. У пациентов с мигренью также может отмечаться когнитофобия — страх и избегание умственного напряжения из-за убеждения, что когнитивные нагрузки провоцируют или усиливают головную боль. Когнитивное напряжение рассматривается пациентами как триггер мигрени, вследствие чего формируется избегающее поведение. Оценить уровень когнитофобии возможно благодаря использованию шкалы CS-HD (Cogniphobia Scale for Headache Disorders) [22].

Таким образом, при хронических формах первичной головной боли (ГБ), а также при ЛИГБ сочетание расстройств тревожно-фобического спектра и катастрофизации боли приводит к формированию избегающего поведения, бесконтрольному избыточному приему анальгетиков с увеличением частоты эпизодов ГБ и выраженными нарушениями повседневной активности пациентов [23].

Современные стратегии лечения ЛИГБ включают несколько основных направлений [1, 24–26]. Базовым уровнем терапии ЛИГБ является обучение и информирование пациентов о природе диагноза и рисках чрезмерного использования анальгетиков с включением курса поведенческой терапии [27–29]. Отмена или ограничение приема «виновного» препарата рекомендованы во всех случаях выявления чрезмерного использования обезболивающих средств и значимо ассоциированы с эффективностью терапии [27, 28]. Доказана эффективность проведения курса «детоксикационной» терапии в начале периода отмены или ограничения приема abused препарата [26]. Эффективное профилактическое лечение первичной формы хронической ГБ является неотъемлемым условием терапии ЛИГБ. Согласно российским клиническим рекомендациям, первой линией терапии ЛИГБ на фоне мигрени являются моноклональные антитела (мАТ) против белка или рецептора кальцитонин-ген-связанно-

го пептида (CGRP) (фреманезумаб 225 мг / эренумаб 70 мг), ботулинотерапия от 155 ЕД и топирамат от 100 мг/сут [25, 26, 30].

Одним из важнейших факторов эффективной терапии ЛИГБ является полная отмена или ограничение (не более двух раз в неделю) использования абзусного препарата. По разным данным, при успешной отмене абзусного препарата через 2 мес у 66–100% пациентов отмечается регресс ЛИГБ. Однако в течение 5 лет у 10–40% пациентов может развиваться рецидив [31]. Первый год после отказа от избыточного приема анальгетиков считается решающим периодом для прогнозирования долгосрочной эффективности, в течение данного периода рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом [32, 33]. Доказанными факторами риска рецидива ЛИГБ являются: сочетание мигрени и ГБ напряжения (ГБН), чрезмерное употребление опиоидов, длительный анамнез избыточного приема анальгетиков, отсутствие улучшения через 2 мес от начала терапии, курение и употребление алкоголя, плохое качество сна, наличие хронического болевого синдрома, кроме ГБ, а также коморбидные психоэмоциональные расстройства [28, 32, 33]. Предыдущий опыт терапии также играет важную роль в прогнозировании эффективности и переносимости лечения мигрени и ЛИГБ. Установлено, что у пациентов с предшествующим успешным ответом на профилактическое лечение отмечалось более выраженное сокращение числа дней с ГБ, чем у пациентов без предшествующего опыта лечения [31]. При этом негативный опыт лечения (неэффективность или непереносимость терапии) ХМ или хронической ГБН значимо ассоциирован с низким ответом на последующие варианты терапии и высоким риском рецидива ЛИГБ. Кроме того, личностный профиль пациентов, социально-культурные факторы, уровень образования, генетические особенности и пол являются немодифицируемыми факторами риска неблагоприятного течения первичной формы хронической ГБ и сохранения ЛИГБ [34].

**Цель исследования** — анализ частоты и факторов риска рецидива ЛИГБ с разработкой модели прогнозирования течения заболевания.

**Материал и методы.** Проведено обследование 117 пациентов с ЛИГБ. Диагноз ЛИГБ выставлялся согласно критериям МКГБ-3 [2]. Средняя продолжительность мигрени в анализируемой группе составляла 5 лет [95% доверительный интервал (ДИ) 3–8], длительность ЛИГБ — 7 мес (95% ДИ 6–11). Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 2,16:1 (80 женщин и 37 мужчин). У 24 пациентов (9 мужчин и 15 женщин) было среднее образование, у 93 (28 мужчин и 65 женщин) — высшее. Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось комплексное лечение, включающее образовательную беседу, «детоксикационную» и симптоматическую терапию периода отмены с одновременным назначением курса профилактического лечения ХМ. Выбор препарата для профилактики ХМ и ЛИГБ проводился на основании действующих клинических рекомендаций, сопутствующей патологии, противопоказаний и индивидуальной переносимости [26, 30].

Всем пациентам проведено обследование до начала терапии и через 9 мес наблюдения. Все включенные пациенты имели обратную связь с врачом через 3 и 6 мес для воз-

можной коррекции терапии. В группе пациентов с ЛИГБ выполнялись два блока исследований:

1. Анализ клинических характеристик, ответа на терапию и оценка влияния ГБ на повседневную активность: сбор жалоб и анамнеза; оценка неврологического статуса; дневник головной боли; шкала влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6); оценка влияния мигрени на повседневную активность (Migraine Disability Assessment, MIDAS); время, потерянное из-за головной боли (Headache-Attributed Lost Time, HALT); ответ на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT); шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS); оценка приверженности терапии (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8; опросник Мориски–Грина); оценка оптимизированного купирования мигренозного приступа (Migraine Treatment Optimization Questionnaire, mTOQ-5).
2. Анализ нейropsychологического профиля пациентов: шкала депрессии Опросника оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9); тест Спилбергера–Ханина для определения личностной и ситуационной тревожности; наличие и уровень алекситимии по Торонтской алекситимической шкале (Toronto Alexithymia Scale, TAS-26); шкала оценки импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11); оценка когнитивных функций по тесту самостоятельного герокогнитивного обследования (Self Adminestrated Gerocognitive Exam, SAGE), а также степень зависимости от приема анальгетиков по Лидскому опроснику зависимости (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ).

**Статистический анализ** данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (разработчик — IBM Corp., США). При проверке с помощью экссеса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при  $n > 50$ ) и критерия Шапиро–Уилка (при  $n < 50$ ) было выявлено, что данные имеют ненормальное распределение. Таким образом, в нашем исследовании мы использовали непараметрические критерии статистического анализа полученных данных. При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты. Анализ влияния опыта предшествующей терапии и основных клинических характеристик на течение ХМ и ЛИГБ.** Согласно полученным данным, у 35% пациентов ( $n=41$ ) диагноз мигрени был установлен до обращения в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. В 19,7% случаев ( $n=23$ ) диагноз ЛИГБ выставлялся на догоспитальном этапе. Таким образом, в 65% случаев пациентам с ХМ ранее не был выставлен корректный диагноз и у 80,3% пациентов не выявлялся факт избыточного приема анальгетиков с развитием ЛИГБ. До постановки корректного диагноза ХМ и ЛИГБ 35,9% ( $n=42$ ) пациентов наблюдались с хронической ГБН, 23,1% ( $n=27$ ) — с диагнозом «сосудистые головные боли» и 27,4% ( $n=32$ ) — с цервикокраниалгией. Все пациенты ранее обращались к терапевтам, врачам общей практики и неврологам, у 69,2% ( $n=81$ ) было более трех обращений по дан-

ному поводу к врачам разных специальностей. Установлено, что 48,7% (n=57) пациентов до включения в исследование получали курсовое лечение лекарственными средствами без доказательной базы в отношении терапии мигрени, не соответствующими клиническим рекомендациям Минздрава России; 25,6% (n=30) ранее проходили корректный курс профилактической терапии согласно современным рекомендациям; 12,8% (n=15) пациентов имели опыт «детоксикационной» терапии ЛИГБ с рецидивом ХМ и ЛИГБ.

Через 9 мес после успешной отмены препарата, вызвавшего ЛИГБ, возврат к частому приему анальгетиков и рецидиву ЛИГБ выявлен в 24,8% случаев (n=29; женщины – 22, мужчины – 7). Установлена значимая ассоциация между индексом массы тела и рецидивом ЛИГБ (табл. 1). Возраст пациентов не ассоциирован с возобновлением частого использования анальгетиков.

В ходе проведения анализа влияния базовых клинических показателей на риск возобновления избыточного применения анальгетиков установлено, что исходно высокая частота дней с ГБ в месяц, частота приема любых анальгетиков (триптаны, НПВП, комбинированные анальгетики) в месяц, кратность приема обезболивающих средств в сутки, длительность анамнеза мигрени и ЛИГБ значимо ассоциирован с риском рецидива ЛИГБ через 9 мес наблюдения (табл. 2).

Установлено, что предшествующий негативный опыт профилактического лечения мигрени (вне зависимости от класса препаратов) и «детоксикационной» терапии значимо ассоциирован с высоким риском рецидива ЛИГБ при последующих вариантах лечения (табл. 3).

Таким образом, установлено, что в группе пациентов с возвратом ЛИГБ через 9 мес наблюдения значимо чаще был опыт предшествующей неудачной профилактической терапии мигрени.

Анализ взаимосвязи базовых показателей по шкалам оценки ГБ на течение ХМ и ЛИГБ выявил значимые ассоциации между исходно высоким уровнем нарушений повседневной активности пациентов, а также низкой эффективностью купирования приступа мигрени с рецидивом ЛИГБ через 9 мес наблюдения (табл. 4).

Согласно полученным данным, рецидив ЛИГБ статистически значимо ассоциирован с неоптимальным купированием приступа мигрени (шкала mTOQ-5;  $p<0,001$ ), а также с более тяжелым исходным влиянием мигрени на качество жизни и повседневную активность по шкалам MIDAS ( $p=0,002$ ) и HIT-6 ( $p=0,001$ ).

Таблица 1. Анализ ассоциаций между возрастом, ИМТ пациентов и рецидивом ЛИГБ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Analysis of the correlations between age, body mass index of patients and relapse of DIHA, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
Возраст, годы	36 [34; 45]	36 [33; 42,5]	0,343
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2 [23,8; 25,6]	22,7 [21,6; 24,1]	<0,001*

Примечание. Здесь и далее: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Таблица 2. Исходные клинические показатели при рецидиве ЛИГБ через 9 мес наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Baseline clinical parameters in relapse of DIHA after 9 month follow-up, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
ВАШ, баллы	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,625
Число дней с головной болью	22 [20; 26]	19 [18; 20]	<0,001*
Число дней с приемом НПВП	20 [15; 18]	16 [16; 21]	0,001*
Число дней с приемом комбинированного анальгетика	14 [11; 17]	10 [4; 11]	0,001*
Число дней с приемом триптана	10 [8; 11]	6 [4; 9]	0,001*
Кратность приема обезболивающего в сутки	3 [3; 4]	1 [1; 2]	<0,001*
Длительность мигрени, годы	8 [5; 9]	5 [3; 8]	0,034*
Длительность ЛИГБ, мес	8 [5; 10]	7 [7; 12]	0,003*

Таблица 3. Вероятность развития рецидива ЛИГБ в зависимости от наличия прошлых попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, n (%)

Table 3. Probability of recurrence of DIHA depending on previous attempts of preventive and “detoxification” therapy, n (%)

Фактор	Число пациентов			p
	всего и доля от общего числа	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
Профилактика ранее любыми средствами	57 (48,7)	24 (82,8)	33 (37,5)	<0,001*
Профилактика ранее согласно рекомендациям	30 (25,6)	20 (69)	10 (11,4)	<0,001*
Прошлые попытки детоксикации	15 (12,8)	12 (41,4)	3 (3,4)	<0,001*

**Анализ ассоциаций между исходными личностными и психоэмоциональными характеристиками пациентов с ХМ и ЛИГБ и риском рецидива избыточного приема анальгетиков.** В ходе проведенного анализа выявлены значимые ассоциации между выраженностью катастрофизации, исходным высоким уровнем депрессии (PHQ-9) и тревоги, склонностью к импульсивному поведению (BIS-11) и уровнем алекситимии (TAS-26) с частотой рецидива ЛИГБ через 9 мес наблюдения. При этом параметры оценки когнитивных функций, уровень зависимости от приема анальгетиков, по данным Лидского опросника (LDQ), статистически значимо не влияли на прогноз рецидива ЛИГБ (табл. 5).

Согласно полученным данным, развитие рецидива ЛИГБ статистически значимо ассоциировано с исходным уровнем психоэмоциональных расстройств: депрессии

( $p < 0,001$ ), тревоги ( $p = 0,001$ ), склонности к импульсивному поведению ( $p = 0,027$ ), а также с наличием алекситимии ( $p = 0,026$ ). Кроме того, высокий уровень катастрофизации боли значимо связан с неблагоприятным течением ЛИГБ и повышенным риском возобновления избыточного приема анальгетиков.

С целью изучения частоты рецидивов ЛИГБ в зависимости от вида профилактического лечения ХМ проводился анализ многопольной таблицы сопряженности с оценкой значимости по точному критерию Фишера (табл. 6). Установлена статистически значимая ассоциация между риском развития ЛИГБ через 9 мес наблюдения и вариантами профилактического лечения ХМ ( $p = 0,009$ ). Значимо низкий риск возобновления избыточного приема анальгетиков отмечался в группе пациентов, получавших МАТ к CGRP, ботулинотерапию или комбинированное лечение. При этом монотерапия ХМ с использованием топирамата или венлафаксина была связана с повышением риска неблагоприятного течения ХМ и повышенным риском рецидива ЛИГБ (27,6 и 41,4% соответственно).

#### **Прогностическая модель оценки рисков развития рецидива ЛИГБ.**

На основании результатов исследования разработана прогностическая модель для определения вероятности развития рецидива ЛИГБ в зависимости от различных исходных факторов. Модель сформирована с использованием анализа данных методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -36,24 + 8,11 \cdot X_{\text{кратность}} + 5,41 \cdot X_{\text{TAS-26}} + 4,14 \cdot X_{\text{днейскомб}} + 3,13 \cdot X_{\text{PCS}} + 1,72 \cdot X_{\text{стажабузуса}},$$

где  $P$  — вероятность возникновения рецидива ЛИГБ (%);  $X_{\text{кратность}}$  — кратность приема анальгетика в сутки;  $X_{\text{TAS-26}}$  — количество баллов по шкале алекситимии;  $X_{\text{днейскомб}}$  — число дней в месяц с приемом комбинированного анальгетика;  $X_{\text{PCS}}$  — количество баллов по шкале катастрофизации боли;  $X_{\text{стажабузуса}}$  — длительность злоупотребления анальгетиками (в месяцах).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 90,4% дисперсии вероятности развития рецидива ЛИГБ определяются факторами, включенными в модель. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, все факторы имели прямую связь с вероятностью развития рецидива ЛИГБ.

Таблица 4. *Анализ ассоциаций между параметрами эффективности купирования приступа мигрени, приверженности терапии, уровня нарушения качества жизни и риском рецидива ЛИГБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Table 4. *Analysis of the correlations between the parameters of efficacy of migraine attack relief, treatment adherence, degree of impairment of quality of life and risk of relapse of DIHA, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
MMAS-8, баллы	6 [4; 6]	6 [4; 7]	0,465
MIDAS, баллы	85 [67; 94]	67 [54; 80]	0,002*
HALT, баллы	35 [29; 38]	33 [22,5; 38]	0,268
HIT-6, баллы	62 [52; 64]	52 [47; 57,5]	0,001*
mTOQ-5, баллы	13 [10; 15]	9 [8; 10,5]	0,001*

Таблица 5. *Данные результатов заполнения шкал, оценивающих психоэмоциональное состояние в зависимости от наличия рецидива, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Table 5. *Data from the results of completing scales assessing the psycho-emotional state in relation to the presence of a relapse, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Параметр	Рецидив ЛИГБ		p
	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
PCS	49 [48; 50]	36 [33; 39]	<0,001*
PHQ-9 (депрессия)	20 [17; 24]	12,5 [10; 15]	<0,001*
Шкала Спилбергера—Ханина:			
ситуативная тревожность	47 [45; 51]	43,5 [36,5; 48]	0,001*
личностная тревожность	50 [44; 55]	41 [33,5; 48,5]	0,001*
BIS-11 (импульсивное поведение)	44 [37; 52]	38 [34; 45]	0,027*
TAS-26 (алекситимия)	62 [55; 66]	55 [47,5; 62]	0,026*
SAGE (когнитивные функции)	18 [17; 18]	18 [17; 19]	0,088
LDQ (зависимость)	17 [15; 21]	16 [13; 17]	0,054



Увеличение количества доз анальгетика в сутки (кратности приема) на 1 повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 15,8 раза (95% ДИ 13,1–23,4); увеличение тяжести алекситимии на 1 балл по шкале TAS-26 повышает шансы рецидива ЛИГБ в 11,3 раза (95% ДИ 6,3–18,1); увеличение частоты приема комбинированного анальгетика в месяц на 1 день повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 7,1 раза (95% ДИ 4,3–11,7); увеличение катастрофизации боли по шкале PCS на 1 балл повышает шансы рецидива ЛИГБ в 4,7 раза (95% ДИ 1,2–7,3); увеличение стажа злоупотребления симптоматическими препаратами на 1 мес повышает шансы развития рецидива ЛИГБ в 3,2 раза (95% ДИ 2,1–5,7). Пороговое значение логистической функции  $P$  составило 50%. При значениях  $P > 50\%$  определялся высокий риск развития рецидива ЛИГБ, при значениях  $P < 50\%$  — низкий риск развития рецидива ЛИГБ. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,3 и 79,5% соответственно. На рисунке представлены значения скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель.

**Обсуждение.** Анализ входящих диагнозов пациентов, обратившихся в Клинику нервных болезней, показал низкий уровень догоспитальной диагностики ХМ и ЛИГБ. Полученные данные подтверждают предположение о сложности корректной диагностики ХМ в сочетании с ЛИГБ, даже при повторном обращении к специалистам. Оценка исходных параметров у пациентов с ХМ и ЛИГБ позволила выявлять ассоциацию рецидива ЛИГБ с уровнем ИМТ, а также с наличием в анамнезе неудачных курсов профилактической и «детоксикационной» терапии. Результаты исследования согласуются с современными данными международных работ, указывающих на взаимосвязь ИМТ и ЛИГБ [35]. Также ранее было установлено, что частота рецидивов ЛИГБ может достигать 40% в течение 5 лет [31].

При сравнении качественных и количественных характеристик болевого паттерна выявлено, что пациенты с рецидивом ЛИГБ имели исходно более длительный анамнез мигрени и злоупотребления анальгетиками, большее исходное число дней с головной болью и приемом НПВП, количеством «доз» комбинированных анальгетиков и триптанов в сутки. Полученные результаты могут указывать на связь изначально более тяжелого течения ХМ и ЛИГБ с повышенным риском неблагоприятного прогноза и рецидива ЛИГБ. Данное предположение подтверждают результаты исходного анкетирования пациентов с ХМ и ЛИГБ. Установлено, что в группе пациентов с рецидивом избыточного приема анальгетиков исходно отмечалось более выраженное ограничение повседневной активности и качества жизни по причине ГБ. Кроме того, низкая эффективность купирования приступа головной боли явля-

Таблица 6.

*Частота рецидивов ЛИГБ через 9 мес наблюдения в зависимости от выбранного вида профилактического лечения, n (%)*

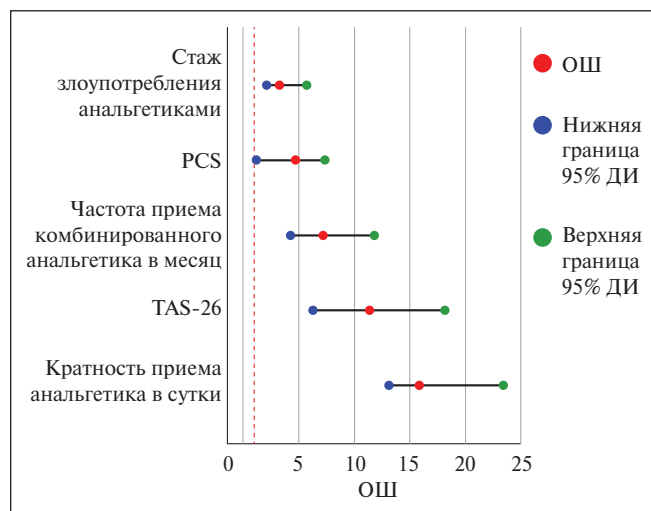
Table 6.

*Frequency of DIHA relapses after 9 months of observation depending on the type of preventive treatment, n (%)*

Профилактическая терапия	Число пациентов			p
	всего и доля от общего числа	наличие рецидива (n=29)	отсутствие рецидива (n=88)	
мАТ против CGRP (Аджови 225 мг или Иринэкс 70 мг)	33 (28,2)	3 (10,3)	30 (34)	0,009* p <sub>1-4</sub> =0,026* p <sub>1-5</sub> =0,026*
Ботулинотерапия от 155 ЕД (релатокс)	21 (17,9)	3 (10,3)	18 (20,5)	
Комбинированный вариант терапии	26 (22,2)	4 (13,8)	22 (25)	
Топирамат от 100 мг/сут	16 (13,7)	8 (27,6)	8 (9,1)	
Венлафаксин от 150 мг/сут	21 (17,9)	12 (41,4)	9 (10,2)	

ется одним из важнейших факторов возврата к частому и избыточному приему анальгетиков. Таким образом, тяжелое течение первичной формы ГБ в нашем исследовании ХМ, на фоне которой развивается ЛИГБ, может быть одним из ключевых предикторов низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ [35].

Сравнительная оценка психоэмоционального статуса пациентов выявила значимо более высокий уровень депрессии, личностной и ситуативной тревожности, алекситимии и склонности к импульсивному поведению в группе пациентов с последующим рецидивом ЛИГБ. Можно предполо-



Оценка скорректированного ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития рецидива ЛИГБ  
Estimation of the adjusted OR with 95% CI for the analyzed predictors of the development of relapse of DIHA

\*Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

жить, что сочетание низкого уровня умения понимать себя, свои чувства и ощущения, в том числе болевые, со склонностью к импульсивности и катастрофизации состояния является дополнительным фактором риска формирования и рецидивирования ЛИГБ [14, 15, 23].

Анализ эффективности профилактической терапии ХМ показал значимый протективный эффект в отношении снижения риска рецидива ЛИГБ при использовании МАТ к CGRP и ботулинотерапии в сравнении с монотерапией топираматом и венлафаксином. Таким образом, получено еще одно подтверждение, что МАТ к CGRP и ботулинотерапия являются средствами первого выбора для лечения ХМ, в том числе с ЛИГБ [26].

Построение прогностической модели вероятности рецидива ЛИГБ позволило выявить важнейшие факторы неблагоприятного течения и возврата избыточного приема анальгетиков: кратность приема анальгетика в сутки (ОШ 15,8; 95% ДИ 13,1–23,4), уровень алекситимии по шкале TAS-26 (ОШ 11,3; 95% ДИ 6,3–18,1), частота приема комби-

нированного анальгетика в месяц (ОШ 7,1; 95% ДИ 4,3–11,7), уровень катастрофизации боли по шкале PCS (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–7,3), длительность злоупотребления симптоматическими препаратами (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,1–5,7).

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют необходимость повышения осведомленности как пациентов, так и врачей о проблеме ЛИГБ, улучшения первичной диагностики ХМ и избыточного приема анальгетиков. Высокий уровень сопутствующих психоэмоциональных расстройств, в частности алекситимии и импульсивного поведения, является значимым фактором риска рецидива и должен учитываться при терапии коморбидной патологии. На основании полученных данных можно предположить, что при наличии в анамнезе неэффективных попыток профилактической и «детоксикационной» терапии, а также при длительном злоупотреблении анальгетиками средствами выбора могут быть МАТ к CGRP, ботулинотерапия или вариант комбинированного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al; COMOESTAS Consortium. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain*. 2015;17:20. doi: 10.1186/s10194-016-0612-2. Epub 2016 Mar 8.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Fischer MA, Jan A. Medication-Overuse Headache. 2023 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—.
- Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011 Jul;31(9):1015-22. doi: 10.1177/0333102411410082. Epub 2011 May 31.
- Kebede YT, Mohammed BD, Tamene BA, et al. Medication overuse headache: a review of current evidence and management strategies. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Aug 8;4:1194134. doi: 10.3389/fpain.2023.1194134
- Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009 Mar;49(3):412-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
- Lau CI, Liu MN, Chen WH, et al. Clinical and biobehavioral perspectives: Is medication overuse headache a behavior of dependence? *Prog Brain Res*. 2020;255:371-402. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.019. Epub 2020 Jun 19.
- Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):182-90. doi: 10.1055/s-0038-1646946. Epub 2018 May 23.
- He Z, Dong L, Zhang Y, et al. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol*. 2015 Aug;22(8):1228-34. doi: 10.1111/ene.12732. Epub 2015 May 15.
- Togha M, Karimtafti MJ, Ghorbani Z, et al. Characteristics and comorbidities of headache in patients over 50 years of age: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022 Apr 10;22(1):313. doi: 10.1186/s12877-022-03027-1
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*. 2012 Jan;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018. Epub 2011 Oct 22.
- Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain*. 2014 Oct;155(10):2005-13. doi: 10.1016/j.pain.2014.07.002. Epub 2014 Jul 11.
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):519-22. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003 Mar;10(2):147-52. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x
- Шарбазян АЭ, Сергеев АВ, Евдокимова ЕМ и др. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):76-81. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-76-81 [Shagbazyan AE, Sergeev AV, Evdokimova EM, et al. The role of emotional and behavioral disorders in the development of drug dependence in patients with medication-induced headache (review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):76-81. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-76-81 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Володарская ЕА. «Внутренняя картина болезни» у пациентов с хронической мигренью: когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Volodarskaya EA. Illness perception in patients with chronic migraine: cognitive, emotional and behavioral aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):28-35. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-28-35 (In Russ.)].
- Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, et al. Cephalalgia phobia: a possible specific phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007 Feb;8(1):56-9. doi: 10.1007/s10194-007-0361-3. Epub 2007 Feb 19.

19. Старикова НЛ. Лекарственно-индуцированная головная боль (обзор литературы и рекомендации для практики). *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(3):175-80. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180 [Starikova NL. Medication-Overuse Headache (Review of Literature and Recommendations for Practice). *Arkhirv vnutrenney meditsiny* = *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(3):175-80. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-175-180 (In Russ.)].
20. Giannini G, Zanigni S, Grimaldi D, et al. Cephalalgia phobia as a feature of high-frequency migraine: a pilot study. *J Headache Pain*. 2013 Jun 10;14(1):49. doi: 10.1186/1129-2377-14-49
21. Klan T, Diezemann-Prössdorf A, Guth AL, et al. Attackenangst bei Migräne: Diagnostik und Behandlung [Fear of migraine attacks: diagnosis and treatment]. *Schmerz*. 2023 Apr 18:1-8. doi: 10.1007/s00482-023-00711-y. Epub ahead of print (In German).
22. Klepper JE, Sebow L, Rosen NL, Seng EK. Cognophobia and neuropsychological functioning in migraine. *Neuropsychology*. 2022 Jul;36(5):433-42. doi: 10.1037/neu0000808. Epub 2022 Apr 7.
23. Rogers DG, Protti TA, Smitherman TA. Fear, Avoidance, and Disability in Headache Disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 May 29;24(7):33. doi: 10.1007/s11916-020-00865-9
24. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
25. Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению мигрени. 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295\\_2?ysclid=lv6ea72itr947791593](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2?ysclid=lv6ea72itr947791593) [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the diagnosis and treatment of migraine. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295\\_2?ysclid=lv6ea72itr947791593](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2?ysclid=lv6ea72itr947791593) (In Russ.)].
26. 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
27. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2. Epub 2019 Jun 4.
28. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-16. doi: 10.1111/ene.14268. Epub 2020 May 19.
29. Grazzi L, Sansone E, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):15. doi: 10.1186/s10194-017-0728-z. Epub 2017 Feb 4.
30. 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.)].
31. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):371-86. doi: 10.1177/0333102415593088. Epub 2015 Jun 29.
32. Boe MG, Thortveit E, Vatne A, Mygland A. Chronic headache with medication overuse: Long-term prognosis after withdrawal therapy. *Cephalalgia*. 2017 Nov;37(13):1215-21. doi: 10.1177/0333102416672493. Epub 2016 Oct 5.
33. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):265-73. doi: 10.1177/0333102416683918. Epub 2016 Dec 11.
34. Basedau H, Ornello R, Matteis E, et al. Placebo and nocebo in the treatment of migraine: How much does real world effectiveness depend on contextual effects? *Cephalalgia*. 2023 Dec;43(12):3331024231218392. doi: 10.1177/03331024231218392
35. Scher AI, Rizzoli PB, Loder EW. Medication overuse headache: An entrenched idea in need of scrutiny. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1296-304. doi: 10.1212/WNL.0000000000004371. Epub 2017 Aug 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2024/06.05.2024/07.05.2024

#### 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.

Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>

Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>



# Оптические невриты при различных демиелинизирующих заболеваниях



Калашникова А.К.<sup>1</sup>, Елисеева Д.Д.<sup>2</sup>, Андреева Н.А.<sup>3</sup>, Жоржоладзе Н.В.<sup>3</sup>, Ронзина И.А.<sup>3</sup>,  
Бембеева Р.Ц.<sup>4</sup>, Венедиктова Н.Н.<sup>3</sup>, Калганова М.Р.<sup>4</sup>, Шеремет Н.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>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; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ  
«Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>3</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; <sup>4</sup>119571, Москва, Ленинский просп., 117

Открытие антител к аквапорину-4 (aquaporin-4, AQP4) и к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelinoligodendrocyte glycoprotein, MOG) подтвердило существование двух нозологических единиц, отличных от рассеянного склероза (РС) — заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГАЗ). Демиелинизирующий оптический неврит (ОН) может как быть идиопатическим (ИДОН), так и выступать в качестве проявления РС, ЗСОНМ (AQP4-ОН) или МОГАЗ (MOG-ОН).

**Цель исследования** — определить клинические особенности ОН и оценить диагностическую значимость оптической когерентной томографии (ОКТ) при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы.

**Материал и методы.** В исследование вошли 43 пациента с демиелинизирующим ОН, которые были разделены на три группы согласно основному заболеванию (ЗСОНМ, МОГАЗ и РС/ИДОН). Проводили оценку остроты зрения (ОЗ) в остром периоде, а также анализ ОЗ и средних значений толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) по данным ОКТ через 6 мес после дебюта ОН.

**Результаты.** ОН в дебюте заболевания наблюдали у 75% пациентов с ЗСОНМ, 62% с МОГАЗ и 86% с РС/ИДОН. В группах МОГАЗ и ЗСОНМ было отмечено преобладание двустороннего ОН. Ремиттирующее течение ОН было зарегистрировано у 65% пациентов с МОГАЗ (подгруппа MOG-ОНр). ОЗ у пациентов с AQP4-ОН была значимо ниже в остром периоде и сравнима в отдаленном периоде с подгруппой MOG-ОНр. ОЗ в дебюте MOG-ОН с единственным эпизодом была сопоставима с РС/ИДОН ( $p=0,2$ ), однако ее восстановление было менее выраженным ( $p=0,03$ ). Наиболее значимое истончение СНВС и комплекса ГКС отмечено в группе AQP4-ОН и подгруппе MOG-ОНр. При AQP4-ОН и MOG-ОН восстановление ОЗ до 0,5 и выше значимо чаще наблюдали в группе пациентов, которым проводили пульс-терапию глюкокортикоидами ( $p=0,018$ ).

**Заключение.** В ходе исследования были выявлены наиболее выраженные структурно-функциональные нарушения в отдаленном периоде AQP4-ОН и MOG-ОНр. Особенностью MOG-ОН была высокая частота ремиттирующего течения, с влиянием этого фактора на показатель ОЗ и истончение слоев сетчатки в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** оптический неврит; заболевание спектра оптиконевромиелита; расстройство, ассоциированное с наличием антител к миелиновым олигодендроцитарным гликопротеинам; рассеянный склероз; демиелинизирующие заболевания; оптическая когерентная томография.

**Контакты:** Анастасия Константиновна Калашникова; [kalashnic94@yandex.ru](mailto:kalashnic94@yandex.ru)

**Для ссылки:** Калашникова АК, Елисеева ДД, Андреева НА, Жоржоладзе НВ, Ронзина ИА, Бембеева РЦ, Венедиктова НН, Калганова МР, Шеремет НЛ. Оптические невриты при различных демиелинизирующих заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):52–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-52-57

## Optic neuritis in various demyelinating diseases

Kalashnikova A.K.<sup>1</sup>, Eliseeva D.D.<sup>2</sup>, Andreeva N.A.<sup>3</sup>, Zhorzholadze N.V.<sup>3</sup>, Ronzina I.A.<sup>3</sup>,  
Bembееva R.Ts.<sup>4</sup>, Venediktova N.N.<sup>3</sup>, Kalganova M.R.<sup>4</sup>, Sheremet N.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Moscow; <sup>3</sup>M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia;

<sup>3</sup>11A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; <sup>4</sup>117, Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia

The discovery of antibodies against aquaporin-4 (AQP4) and against myelinoligodendrocyte glycoprotein (MOG) confirmed the existence of two disease entities distinct from multiple sclerosis (MS) — neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and myelinoligodendrocyte glycoprotein-associated disease (MOGAD). Demyelinating optic neuritis (ON) can be either idiopathic (iDON) or a manifestation of MS, NMOSD (AQP4-ON) or MOGAD (MOG-ON).



**Objective:** to determine the clinical features of ON and to evaluate the diagnostic value of optical coherence tomography (OCT) in demyelinating diseases of the central nervous system.

**Material and methods.** The study included 43 patients with demyelinating ON who were divided into three groups according to the underlying disease (NMOSD, MOGAD and MS/iDON). We assessed visual acuity (VA) in the acute phase and analyzed VA and average values of retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and retinal ganglion cell complex (RGC) thickness using OCT data 6 months after the onset of ON.

**Results.** ON was observed in the onset of the disease in 75% of NMOSD patients, 62% of MOGAD patients and 86% of MS/iDON patients. In the MOGAD and NMOSD groups, bilateral ON was predominantly observed. In 65% of patients with MOGAD (MOG-ONr), a recurrent course of ON was observed. VA was significantly lower in patients with AQP4-ON in acute phase and comparable to the MOG-ONr group in the long-term phase. VA in the onset of MOG-ON with a single episode was comparable to that of MS/iDON ( $p=0.2$ ), but recovery was less pronounced ( $p=0.03$ ). The most significant thinning of the RNFL and RGC complex was observed in the AQP4-ON and MOG-ONr groups. In AQP4-ON and MOG-ON groups, restoration of VA up to 0.5 and higher was observed significantly more frequently in the group of patients receiving pulse therapy with glucocorticoids ( $p=0.018$ ).

**Conclusion.** The study showed the most pronounced structural and functional disturbances in the long-term phase of AQP4-ON and MOG-ONr. MOG-ON was characterized by a high frequency of relapses with the influence of this factor on VA and thinning of the retinal layers in the long-term.

**Keywords:** optic neuritis; neuromyelitis optica spectrum disorders; a disease associated with the presence of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoproteins; multiple sclerosis; demyelinating diseases; optical coherence tomography.

**Contact:** Anastasia Konstantinovna Kalashnikova; [kalashnic94@yandex.ru](mailto:kalashnic94@yandex.ru)

**For reference:** Kalashnikova AK, Eliseeva DD, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Ronzina IA, Bembeeva RTs, Venediktova NN, Kalganova MR, Sheremet NL. Optic neuritis in various demyelinating diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):52–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-52-57

Оптический неврит (ОН) может развиваться в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) или быть одним из их симптомов. В 2022 г. была предложена новая классификация и сформулированы диагностические критерии ОН, направленные на повышение качества диагностики данной патологии [1]. Учитывая особенности течения ОН, предлагается выделять «типичный» и «атипичный» ОН [2]. Идиопатические ОН (ИДОН) или ОН в рамках рассеянного склероза (РС) относятся к «типичным» и характеризуются односторонним поражением, вовлечением передних порций зрительного нерва (ЗН) с протяженностью поражения не более  $\frac{2}{3}$  длины ЗН, незначительным отеком диска зрительного нерва (ДЗН). Пациенты с «типичным» ОН обычно предъявляют жалобы на ощущение параорбитальной или ретробульбарной боли, нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения (ОЗ). Дефект зрительных функций в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз и регрессирует частично или полностью в течение 1 мес. При «атипичных» ОН преобладают случаи безболезненного одновременно или последовательно развивающегося двустороннего поражения ЗН с вовлечением в процесс более чем половины длины ЗН, включая хиазму и зрительные тракты. Зрение может снижаться до отсутствия светоощущения, и потеря ОЗ может прогрессировать в течение 2 нед, что часто ассоциируется с плохим прогнозом восстановления зрительных функций, даже при лечении глюкокортикоидами [2]. Нетипичное течение ОН позволяет заподозрить у пациента демиелинизирующее заболевание, отличное от РС, с известными серологическими маркерами. В течение последних 15 лет идентифицировано два новых глиальных антитела — AQP4-IgG (антитела класса IgG к аквапорино-4; от англ. aquaporin-4, AQP4) и MOG-IgG (антитела класса IgG к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину; от англ. myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [3]. Таким образом, выделены две новые нозологические формы аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС: заболевание, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ-ан-

титела ассоциированное заболевание — МОГАЗ), и заболевания спектра оптического нейромиелимита (ЗСОНМ), — которые, согласно диагностическим критериям, подразделяются на серопозитивные и серонегативные варианты в зависимости от присутствия антител к AQP4.

ЗСОНМ — орфанное заболевание, сопровождающееся аутоиммунным поражением ЦНС и быстро приводящее к глубокой инвалидизации. Наибольшую представленность ЗСОНМ имеют регионы Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии (распространенность — 3,36 и 3,56, заболеваемость — 0,41 и 0,65 на 100 тыс. населения в 2016 и 2017 гг. соответственно). Данные о распространенности этого заболевания в России недостаточны, однако высокая географическая кластеризация заболевания в азиатских странах имеет значение для нашей страны, с учетом разнообразия народностей в России, в том числе и монголоидов [4]. МОГАЗ — демиелинизирующее заболевание ЦНС, выделенное в отдельную нозологическую форму, отличную от РС и ЗСОНМ. В 2018 г. были впервые опубликованы международные диагностические критерии для МОГАЗ (уточнены в 2023 г.). Уровень заболеваемости МОГАЗ во всем мире колеблется от 0,16 до 1,4 на 100 тыс. населения [5].

Наиболее важная задача — своевременное выявление ОН, который в ряде случаев выступает первым симптомом демиелинизирующего заболевания ЦНС. Так, ОН как начальный и единственный симптом ЗСОНМ наблюдается у 37–93% пациентов. Изолированный неврит ЗН — наиболее частое проявление МОГАЗ (54–59%) [6]. Распознавание клинических признаков, отличающих типичный ОН, ассоциированный с РС, от «атипичного» ОН при ЗСОНМ и МОГАЗ, имеет первоочередное значение для определения тактики обследования и лечения пациента. Несмотря на рост числа публикаций, посвященных этой теме, сохраняется недостаточная осведомленность специалистов о клинических и параклинических признаках «атипичных» ОН, что приводит к высокой частоте несвоевременного или неэффективного подбора терапии и инвалидизации пациентов молодого возраста [7]. За последние 2 года расширились воз-

возможности лабораторной и инструментальной диагностики ОН, продемонстрирована ценность оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки для дифференциальной диагностики различных типов ОН. ОКТ — это неинвазивный, быстрый и точный метод визуализации слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и отдельных слоев сетчатки в макулярной зоне. Ряд исследований последних лет показывают, что оценка структурных изменений сетчатки высоко информативна при обследовании пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС [8]. Использование ОКТ позволяет количественно оценить потерю аксонов путем измерения толщины СНВС и повреждения нейронов при измерении комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Во многих исследованиях показаны ОКТ-признаки острого периода ОН, характерные для различных демиелинизирующих заболеваний. Известно, что ОН, вызванный МОГАЗ, связан с наиболее частым и выраженным отеком ДЗН в начале ОН по сравнению с другими демиелинизирующими заболеваниями, при этом отек ДЗН присутствует в 86% случаев [9]. При ОН, связанном с РС, карта ОКТ демонстрирует нормальные, но, в ряде случаев, асимметричные значения толщины СНВС и комплекса ГКС в первые 4–8 нед от начала ОН. Также может иметь место утолщение СНВС, связанное с отеком ДЗН, однако значительно менее выраженное, чем при МОГАЗ [10]. При ЗСОНМ большинство исследований показывают более выраженное по сравнению с РС истончение СНВС и комплекса ГКС в остром периоде ОН [11]. Однако вышеперечисленные признаки часто не фиксируются в связи с тем, что ОКТ в остром периоде ОН выполняется лишь у небольшого числа пациентов. Тем не менее степень частичной атрофии ЗН, развивающейся в отдаленном периоде ОН, также может различаться в зависимости от конкретного демиелинизирующего заболевания. Оценивать толщину перипапиллярного СНВС и комплекса ГКС следует не ранее чем через 6 мес после перенесенного ОН, когда произошли все структурные изменения на уровне данных структур ЗН [12].

**Цель** данного исследования — определить клинические особенности ОН и оценить диагностическую значимость ОКТ при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 43 пациента с демиелинизирующим ОН и 20 здоровых уча-

стников контрольной группы. В 1-ю группу (8 пациентов, 15 глаз) включены пациенты с ЗСОНМ (AQP4-ОН), во 2-ю группу (21 пациент, 34 глаза) — с МОГАЗ (MOG-ОН), в 3-ю группу (14 пациентов, 16 глаз) — с РС/ИДОН. В группе МОГАЗ случаи ОН разделялись по типу течения — на случаи с единственным эпизодом (подгруппа MOG-ОН) и ремитирующие (подгруппа MOG-ОНр).

**Критериями включения** были: временной интервал выполнения ОКТ — не менее 6 мес с момента последнего эпизода ОН; серопозитивность по AQP4-IgG и MOG-IgG в соответствующих группах. Пациенты с РС соответствовали критериям МакДональда 2017 г. [13]. Диагноз ЗСОНМ был установлен на основании диагностических критериев, принятых в 2015 г. Международной группой по диагностике оптиконевромиелита (International Panel for NMO Diagnosis, IPND) [14]. Диагноз МОГАЗ устанавливался на основании международных рекомендаций 2018 г. [15].

У всех пациентов были собраны демографические (пол и возраст на момент дебюта ОН) и клинические данные (длительность заболевания, число глаз с симптомами ОН с регистрацией количества эпизодов моно- и билатеральных случаев ОН; информация о проводимой терапии с фиксацией стероидорефрактерных случаев), данные офтальмологического осмотра в остром и отдаленном (минимум через 6 мес) периодах ОН. Анализ данных проводился для каждого глаза в отдельности.

Исследование конечной ОЗ с максимальной коррекцией проводили с помощью таблицы Сивцева — Головина. ОКТ сетчатки и зрительного нерва выполнена с помощью спектрального ретинотомографа RTVue-100 (Optovue Inc., США). Пациентам проводили сканирование в режиме линейных сканов (crossline), карты толщины сетчатки в режиме ММ5, сканирование ДЗН (протоколы ONH и 3D Disc) и карты толщины комплекса ГКС: ГКС, нервные волокна и внутренний плексиформный слой (протокол Ganglion Cell Complex, GCC). Сравнивались средние значения толщины СНВС (Avg. RNFL) и комплекса ГКС (Avg. GCC) в отдаленном периоде ОН (минимум через 6 мес). Кроме средних значений СНВС, этот показатель оценивали отдельно по секторам.

Лабораторная диагностика на наличие сывороточных MOG-IgG и AQP4-IgG осуществлялась на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» методом непрямой иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена (РИФ).

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

**Статистический анализ** данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Переменные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного интервала. Качественные переменные представляли в виде абсолютных значений и доли в процентах. Проверка распределения на нормальность не проводилась ввиду малого размера выборок ( $n < 30$ ). Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни, дис-

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

Показатель	ЗСОНМ	МОГАЗ	РС/ИДОН
Число пациентов / глаз с ОН, n	8/15	21/34	14/16
Пол, Ж : М, n	6:2	16:5	9:5
Возраст начала ОН, годы: M±σ min–max	33,1±16,8 8,2–53,2	30,0±13,5 3,0–60,3	29,3±9,4 18,1–54,5
Длительность заболевания после ОН, годы: M±σ min–max	3,6±5,7 0,2–17,0	4,4±4,7 0,4–17,1	2,1±4,2 0,02–13,0
Число пациентов с дебютом заболевания в виде ОН, n (%)	6 (75)	13 (61,9)	12 (85,7)

персионный анализ Краскела–Уоллиса. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий  $\chi^2$ , а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ввиду отсутствия предположения о нормальности распределения. Уровень значимости принимался равным 0,05. Эффективность параметров ОКТ для дифференциальной диагностики типичного (РС/ИДОН) и атипичного ОН (АQP4-ОН, MOG-ОН с однократным эпизодом неврита ЗН, MOG-ОНр) оценивали с использованием ROC-кривых.

**Результаты.** Анализ демографических показателей (см. табл. 1) выявил преобладание женского пола во всех группах наблюдения и отсутствие значимой разницы при сравнении возраста дебюта ОН при данных заболеваниях, однако минимальные и максимальные показатели продемонстрировали наличие большого разброса данных в группе пациентов с ЗСОНМ (8,2–53,2 года) и МОГАЗ (3,0–60,3 года). ОН был начальным симптомом заболевания у 75% пациентов с ЗСОНМ, 62% с МОГАЗ и 85,7% с РС/ИДОН.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группах МОГАЗ и ЗСОНМ было отмечено преобладание двустороннего ОН. Обострения ОН встречались у 65% пациентов с МОГАЗ, в других группах они не были отмечены. Не получено значимых различий по частоте болевого синдрома при движении глазного яблока во всех трех группах. Пациенты были сопоставимы по длительности заболевания.

Сравнение ОЗ при различных демиелинизирующих заболеваниях представлено в табл. 3. В группе АQP4-ОН ОЗ в остром периоде была значимо ниже по сравнению со всеми исследуемыми группами. В отдаленном периоде итоговые низкие показатели ОЗ при АQP4-ОН были сравнимы с таковыми в подгруппе MOG-ОНр ( $p=0,06$ ). ОЗ в дебюте MOG-ОН с единственным эпизодом и РС/ИДОН была сопоставима ( $p=0,2$ ), однако ее восстановление было менее выраженным ( $p=0,03$ ). Отмечено полное восстановление ОЗ у пациентов с РС/ИДОН в отдаленном периоде ОН.

Результаты ОКТ при различных демиелинизирующих заболеваниях представлены в табл. 4. Наименьшая толщина СНВС была выявлена в группе АQP4-ОН и в подгруппе MOG-ОНр. Сходные структурные различия были обнаружены в отношении толщины комплекса ГКС.

При исследовании корреляции ОЗ с показателями ОКТ была выявлена прямая зависимость изменений ОЗ и толщины СНВС ( $K=0,59$ ;  $p<0,001$ ),

комплекса ГКС ( $K=0,58$ ;  $p<0,001$ ) в отдаленном периоде в группах пациентов с АQP4-ОН и MOG-ОНр. Однако данная зависимость отсутствовала в подгруппе пациентов с единственным эпизодом MOG-ОН.

С целью определения наиболее значимого показателя и определения чувствительности и специфичности параметров ОКТ в отдаленном периоде при дифференциальной диагностике типичного и атипичного ОН был проведен ROC-анализ. Нами были получены результаты, которые демонстрировали, что при толщине СНВС в назальном секторе  $\leq 77,8$  мкм с чувствительностью 82,4% и специфичностью 62,5% можно прогнозировать атипичный ОН.

**Обсуждение.** В данном исследовании ОН являлся начальным симптомом демиелинизирующего заболевания у большинства пациентов. Было выявлено преобладание частоты двустороннего ОН при ЗСОНМ и МОГАЗ в сравнении с РС/ИДОН. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов [16]. Согласно полученным данным, АQP4-ОН и MOG-ОН различаются характером течения, прогнозом восстановления ОЗ и ответом

Таблица 2.

*Особенности течения ОН при различных демиелинизирующих заболеваниях, n (%)*

Table 2.

*Characteristics of the course of ON in various demyelinating diseases, n (%)*

Показатель	Группа пациентов			p
	ЗСОНМ (n=8)	МОГАЗ (n=21)	РС/ИДОН (n=14)	
	1	2	3	
Ремиттирующее течение ОН	–	14 (65)	–	
Билатеральный ОН	7 (87,5)	13 (62)	2 (14)	$P_{1-2}=0,37$ $P_{1-3}=0,0015$ $P_{2-3}=0,0069$
Наличие ретроорбитальной боли	2 (24)	10 (48)	9 (64,2)	$P_{1-2}=0,4$ $P_{1-3}=0,183$ $P_{2-3}=0,49$

**Примечание.** Здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3.

*ОЗ при демиелинизирующих ОН*

Table 3.

*VA in demyelinating ON*

ОЗ	Группа/подгруппа			PC/ИДОН	p
	AQP4-ОН	МОГАЗ			
	МОГ-ОН	МОГ-ОНp			
	1	2a	2б	3	
В остром периоде:					$p_{1-2a}=0,0002$
M±σ	0,0006±0,001	0,2±0,25	0,08±0,17	0,3±0,41	$p_{1-2б}=0,0001$
min–max	0–0,005	0,001–0,7	0–0,7	0,01–1,0	$p_{1-3}=0,000009$
					$p_{2a-3}=0,2$
					$p_{2б-3}=0,002$
					$p_{2a-2б}=0,04$
В отдаленном периоде:					$p_{1-2a}=0,0005$
M±σ	0,2±0,39	0,9±0,28	0,5±0,45	1,0±0	$p_{1-2б}=0,06$
min–max	0–1,0	0,1–1,0	0–1,0		$p_{1-3}=0,000005$
					$p_{2a-3}=0,03$
					$p_{2б-3}=0,00006$
					$p_{2a-2б}=0,01$

Таблица 4. Показатели ОКТ при демиелинизирующих ОН  
Table 4. OCT indicators for demyelinating ON

Показатели ОКТ	Группа/подгруппа				p
	AQP4-ОН	МОГАЗ	МОГ-ОН	МОГ-ОН <sub>р</sub>	
	1	2а	2б	3	
СНВС, мкм	64,7±13,6	90,5±3,71	72,3±18,0	93,6±12,5	$p_{1-2a}=0,0005$ $p_{1-2b}=0,3$ $p_{1-3}=0,000005$ $p_{2a-3}=0,6$ $p_{2b-3}=0,007$ $p_{2a-2b}=0,005$
Комплекс ГКС, мкм	65,9±11,4	85,0±11,3	65,2±10,6	85,4±10,4	$p_{1-2a}=0,0003$ $p_{1-2b}=0,2$ $p_{1-3}=0,00007$ $p_{2a-3}=0,9$ $p_{2b-3}=0,003$ $p_{2a-2b}=0,00004$

на лечение. МОГ-ОН в большинстве случаев характеризуется благоприятным течением, с высоким потенциалом восстановления ОЗ. Однако для некоторых случаев МОГ-ОН характерна высокая частота обострений, в особенности в ответ на отмену глюкокортикоидов, с кумулятивным структурно-функциональным повреждением ЗН при каждом последующем обострении ОН. В связи с этим различается прогноз восстановления ОЗ пациентов с МОГАЗ с единственным эпизодом ОН и с ремиттирующим течением ОН. Конечная ОЗ у обследуемых нами пациентов подгруппы МОГ-ОН<sub>р</sub> была значимо ниже по сравнению с показателями пациентов с единственным эпизодом МОГ-ОН и не отличалась от таковой в группе AQP4-ОН, что свидетельствует о необходимости своевременной профилактики обострений для снижения инвалидизации пациентов [12].

ЗСОНМ представляет собой тяжелое инвалидизирующее нейровоспалительное заболевание, характеризующееся эпизодами неврита ЗН и поперечного продольного миелита, распространяющегося более чем на три позвоночных сегмента. AQP4-ОН характеризуется тяжелой степенью снижения ОЗ и обширным поражением ЗН, распространяющимся на перекрест ЗН и зрительные тракты, низким ответом на терапию глюкокортикоидами и стойким зрительным дефицитом [17]. Наши результаты подтверждают наличие выраженных структурно-функциональных изменений ЗН при ЗСОНМ уже после первого эпизода ОН. Структурно-функциональные изменения после единичного эпизода AQP4-ОН сопоставимы с исходом в подгруппе МОГ-ОН<sub>р</sub>.

Вместе с МРТ головного мозга и прицельным исследованием орбит, которые позволяют четко визуализировать очаговые изменения в структуре ЗН, ОКТ обладает не меньшей диагностической ценностью, так как позволяет оце-

нить структурные изменения внутренних слоев сетчатки, возникающие при ОН. При анализе результатов ОКТ пациентов, включенных в данное исследование, наименьшая толщина СНВС и комплекса ГКС была выявлена в группе ЗСОНМ, что согласуется с данными аналогичных работ [18]. Вместе с тем показатели ОКТ не различались у пациентов с AQP4-ОН и с МОГ-ОН<sub>р</sub>, что является результатом влияния количества эпизодов ОН на выраженность структурных повреждений сетчатки и ЗН. Также отсутствовала разница структурных показателей у пациентов с РС/ИДОН и пациентов с МОГАЗ с единственным эпизодом ОН, что подтверждает благоприятное течение однократного эпизода МОГ-ОН и обуславливает необходимость терапии, направленной на

предотвращение обострений ОН. Отсутствие корреляции ОЗ с показателями ОКТ в подгруппе пациентов с единственным эпизодом МОГ-ОН является характерной особенностью МОГАЗ, показывающей диссоциацию тяжелых структурных повреждений ЗН и сохранную ОЗ. Механизмы этого процесса не определены и требуют дальнейших исследований патофизиологии МОГАЗ [19].

Анализ карт ОКТ пациентов, включенных в исследование, показал, что при РС/ИДОН наблюдается преимущественно снижение толщины СНВС в височном секторе, тогда как при МОГ-ОН истончение СНВС от умеренного до выраженного отмечается во всех перипапиллярных секторах. Различия в истончении СНВС были наиболее очевидны в носовых секторах, оставаясь в пределах нормы почти во всех глазах у пациентов с РС/ИДОН.

**Заключение.** У большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, в дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС выявлены симптомы ОН. AQP4-ОН имел наиболее тяжелое течение с выраженными структурными повреждениями ЗН и неблагоприятный прогноз восстановления ОЗ. Особенностью МОГ-ОН была высокая частота обострений ОН, с очевидным влиянием этого фактора на показатель ОЗ в отдаленном периоде и на степень потери СНВС и комплекса ГКС. Ранняя диагностика атипичного ОН с использованием современных методов диагностики, своевременное назначение терапии в остром периоде ОН, а также профилактической терапии в межприступный период имеют решающее значение для предотвращения слепоты и слабоумия у пациентов молодого возраста. ОКТ может использоваться в качестве вспомогательного диагностического инструмента для дифференциальной диагностики демиелинизирующих ОН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2022 Dec;21(12):1120-34. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00200-9. Epub 2022 Sep 27.
2. Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, et al. Atypical optic neuritis: An overview. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Jan;69(1):27-35. doi: 10.4103/ijo.IJO\_451\_20
3. Zhang Y, Qiu W, Guan H, et al. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol.* 2022 Mar 2;13:844155. doi: 10.3389/fneur.2022.844155



4. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконейромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
5. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8. Epub 2023 Jan 24.
6. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol Clin*. 2024 Feb;42(1):77-114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009. Epub 2023 Aug 7.
7. Gaier ED, Boudreault K, Rizzo JF 3<sup>rd</sup>, et al. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Dec;15(12):76. doi: 10.1007/s11910-015-0598-1
8. Lin TY, Chien C, Lu A, et al. Retinal optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody associated disorders: an updated review. *Expert Rev Neurother*. 2021 Oct;21(10):1101-23. doi: 10.1080/14737175.2021.1982697. Epub 2021 Oct 11.
9. Chen JJ, Sotirchos ES, Henderson AD, et al. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Feb;58:103525. doi: 10.1016/j.msard.2022.103525. Epub 2022 Jan 11.
10. Patil SA, Grossman S, Kenney R, et al. Where's the Vision? The Importance of Visual Outcomes in Neurologic Disorders: The 2021 H. Houston Merritt Lecture. *Neurology*. 2023 Jan 31;100(5):244-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000201490. Epub 2022 Dec 15.
11. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6.
12. Dhar N, Kumar M, Tiwari A, et al. Comparison of clinico-radiological profile, optical coherence tomography parameters, and outcome in MOGAD and Neuromyelitis optica spectrum disorder subtypes: A prospective observational study. *J Neurosci Rural Pract*. 2023 Apr-Jun;14(2):239-51. doi: 10.25259/JNRP\_8\_2022. Epub 2023 Feb 23.
13. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1336-46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X. Epub 2016 Nov 24.
14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
15. Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018 May 3;15(1):134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2
16. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Oct 29;1(4):e40. doi: 10.1212/NXI.0000000000000040
17. Kümpfel T, Giehlhuber K, Aktas O, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol*. 2024 Apr 5.
18. Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, et al. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Dec;21(14):1781-93. doi: 10.1177/1352458515578888. Epub 2015 Mar 31.
19. Oertel FC, Sotirchos ES, Zimmermann HG, et al; with the GJCF International Clinical Consortium for NMOSD and the CROCTINO study group. Longitudinal Retinal Changes in MOGAD. *Ann Neurol*. 2022 Sep;92(3):476-85. doi: 10.1002/ana.26440. Epub 2022 Jul 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.12.2023/22.04.2024/23.04.2024

#### 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.

Калашникова А.К. <https://orcid.org/0000-0002-2229-384X>

Елисеева Д.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2173-927X>

Андреева Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

Жоржоладзе Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-1771-300X>

Ронзина И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0298-2250>

Бембеева Р.Ц. <https://orcid.org/0000-0002-4373-4747>

Венедиктова Н.Н. <https://orcid.org/0009-0006-1316-0689>

Калганова М.Р. <https://orcid.org/0009-0007-1046-1213>

Шермет Н.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

# Опыт использования кладрибина в таблетках в лечении рассеянного склероза в центре рассеянного склероза Ханты-Мансийского автономного округа – Югры



Соколова А.А.<sup>1,2</sup>, Анищенко Л.И.<sup>2</sup>, Землянушин Л.С.<sup>2</sup>, Рубцова Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск;

<sup>2</sup>БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

<sup>1</sup>Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; <sup>2</sup>Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Кладрибин — таблетированный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС), применяемый в качестве терапии иммунореактивации. Проведено популяционное когортное исследование с участием 54 пациентов с РРС, получавших кладрибин в таблетках.

**Цель исследования** — оценка собственного опыта лечения пациентов с высокоактивным РРС (ВАРС) кладрибином в таблетках в реальной клинической практике центра РС Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) — Югры.

**Материал и методы.** Источником данных является реестр пациентов с РС ХМАО-Югры. Таблетки кладрибина в дозе 3,5 мг/кг массы тела назначались двумя ежегодными курсами лечения, каждый из которых включает 2 нед лечения продолжительностью 4–5 дней — в начале первого месяца и в начале второго месяца. В 2021–2023 гг. терапию кладрибином в таблетках получили 54 пациента со средней частотой обострений за 12 мес до начала терапии 1,2 (62 обострения у 48 пациентов). До начала терапии и каждые последующие 6 мес пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, оценку неврологического статуса по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), клинический анализ крови, контроль уровня лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После первого и второго курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лимфоцитов через 2 мес и через 6 мес.

**Результаты.** Показано, что средняя частота обострений до начала терапии составляла 1,2 в год; после лечения кладрибином в таблетках она составила 0,05 в год, т. е. среднегодовая частота обострений снизилась на 92% уже на первом году лечения. До инициации терапии кладрибином в таблетках только шесть пациентов (11%) из 54 не имели обострений, после начала терапии кладрибином в таблетках обострений не было у 48 (89,5%) пациентов. Полученные результаты превосходят результаты исследования CLARITY, в котором доля пациентов без обострений в группе кладрибина составила 79,7%. При этом у всех пациентов после начала терапии кладрибином отсутствовала активность заболевания по данным МРТ по сравнению с исходными данными — до начала терапии кладрибином, когда у 50 (92,5%) пациентов были выявлены Gd+ очаги на T1-взвешенных изображениях. Также не отмечалось усиления инвалидизации. Средний балл EDSS оставался стабильным (медиана — 3,0) или уменьшился на 0,5–1 балл. К концу наблюдения у 49 (92%) из 54 пациентов, включенных в анализ, был достигнут статус NEDA-3. За время наблюдения за пациентами никаких нежелательных явлений не наблюдалось.

**Заключение.** Опыт применения кладрибина в ХМАО соответствует данным реальной клинической практики в мире по эффективности, безопасности и результатам рандомизированных клинических исследований. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным и безопасным методом лечения ВАРС. Для оценки долгосрочной пользы и риска применения кладрибина необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами.

**Ключевые слова:** высокоактивный рассеянный склероз; ремиттирующее течение; кладрибин; иммунореактивация.

**Контакты:** Азалия Айсаровна Соколова; sokolovaaaz@mail.ru

**Для ссылки:** Соколова АА, Анищенко ЛИ, Землянушин ЛС, Рубцова ЕА. Опыт использования кладрибина в таблетках в лечении рассеянного склероза в центре рассеянного склероза Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):58–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-58-63

*Experience of cladribine tablets usage in the treatment of multiple sclerosis in the Multiple Sclerosis Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra*

Sokolova A.A.<sup>1,2</sup>, Anischenko L.I.<sup>2</sup>, Zemlyanushin L.S.<sup>2</sup>, Rubtsova E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>2</sup>Khanty-Mansiysk Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>1</sup>40, Mira St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; <sup>2</sup>40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628012, Russia

Cladribine is a tablet preparation for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), which is used as an immune reconstitution therapy. A population-based cohort study was conducted in 54 patients with RRMS who received cladribine tablets.

**Objective:** to evaluate our own experience of treating patients with highly active MS (HAMS) with cladribine tablets in real-life clinical practice in the MS Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area (KhMAA) — Yugra.

**Material and methods.** The data source is the register of MS patients of the KhMAA — Yugra. Cladribine tablets at a dose of 3.5 mg/kg of body weight were prescribed in two annual treatment cycles, each comprising 2 weeks with a treatment duration of 4–5 days — at the beginning of the first month and at the beginning of the second month. In 2021–2023, 54 patients received therapy with cladribine tablets with an average frequency of exacerbations of 1.2 (62 exacerbations in 48 patients) within 12 months prior to therapy initiation. Before starting therapy and every 6 months thereafter, patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, cervical and thoracic regions MRI with contrast enhancement, assessment of neurological status using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), complete blood count, monitoring of blood lymphocytes level and biochemical blood testing. After the first and second treatment courses with cladribine tablets, the lymphocyte level was assessed after 2 months and after 6 months.

**Results.** It was found that the average frequency of exacerbations before the start of treatment was 1.2 per year; after treatment with cladribine tablets it was 0.05 per year, i.e. the average annual frequency of exacerbations fell by 92% in the first year of treatment. Before starting treatment with cladribine tablets, only six (11%) out of 54 patients had no exacerbations; after starting the treatment with cladribine tablets, 48 (89.5%) patients had no exacerbations. The results obtained exceed the results of the CLARITY study, in which the proportion of patients without exacerbations in the cladribine group was 79.7%. In addition, all patients had no disease activity on MRI after starting cladribine therapy compared to the baseline data before starting cladribine therapy, when Gd+ lesions were detected on T1-weighted images in 50 (92.5%) patients. There was also no increase in disability. The mean EDSS score remained stable (median 3.0) or decreased by 0.5–1 point. At the end of follow-up period, 49 (92%) out of 54 patients included in the analysis achieved NEDA-3 status. No adverse events were observed during patient follow-up.

**Conclusion.** The experience with the use of cladribine in KhMAA is consistent with data from real-world clinical practice around the world in terms of efficacy, safety and results of randomized clinical trials. Cladribine tablets are a highly effective and safe treatment for HAMS. Further monitoring of patients is required to assess the long-term benefits and risks of cladribine.

**Keywords:** highly active multiple sclerosis; relapsing-remitting course; cladribine; immune reconstitution.

**Contact:** Azalia Aisarovna Sokolova; [sokolovaaz@mail.ru](mailto:sokolovaaz@mail.ru)

**For reference:** Sokolova AA, Anischenko LI, Zemlyanushin LS, Rubtsova EA. Experience of cladribine tablets usage in the treatment of multiple sclerosis in the Multiple Sclerosis Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):58–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-58-63

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы [1]. РС в настоящее время занимает одну из ведущих позиций среди причин инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста [2, 3]. В случае высокоактивного ремиттирующего течения РС — при высокой частоте обострений и быстром прогрессировании инвалидизации — рекомендуется раннее использование высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [4, 5]. Существующие методы лечения РС включают использование требующих постоянного приема иммуномодулирующих препаратов и препаратов хронической иммуносупрессии, которые подавляют иммунную систему и уменьшают активность воспаления. Их клиническая эффективность сохраняется только во время применения. Особую группу представляют препараты, относящиеся к терапии иммунной реконституции. Они воздействуют на клетки иммунной системы короткими курсами. При этом их клиническая эффективность выходит далеко за рамки периода применения препарата [6–10]. Одним из таких препаратов является кладрибин в таблетках (торговое название — Мавенклад®).

В настоящее время кладрибин в таблетках — единственный пероральный препарат терапии иммунной реконституции, принцип которой заключается в коротком иммуносупрессивном воздействии на иммунную систему с последующим ее восстановлением. При этом восстановленная иммунная система потенциально имеет иной репертуар иммунных клеток с возможной реиндукцией то-

лерантности к собственному миелину, что обеспечивает длительную супрессию активности заболевания в отсутствие последующего приема препарата [11]. Кладрибин является пролекарством, аналогом дезоксиаденозина, который активируется фосфорилированием до его активной трифосфатной формы. Эта форма препарата аккумулируется преимущественно в Т- и В-лимфоцитах благодаря высокому уровню дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкому уровню 5'-нуклеотидазы (5'-NTase) в этих клетках. Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует аккумуляции фосфорилированного кладрибина, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к клеточной смерти [12, 13]. Вместе с тем остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются воздействию меньше, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток. Согласно инструкции к препарату, кладрибин в таблетках показан при РС с высокой активностью (ВАРС) и при быстром прогрессировании (БПРС), которые устанавливались при наличии двух и более обострений за год без терапии (БПРС) или одного обострения, развившегося на фоне патогенетической терапии (ВАРС), а также при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса, определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), — по крайней мере один гадолиний-контрастированный (Gd+) очаг на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) или ≥9 очагов на T2-ВИ.

**Цель исследования** — изучить в реальной клинической практике эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее проведенные курсы ПИТРС.

**Материал и методы.** В 2021–2023 гг. в Центре рассеянного склероза (ЦРС) Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО) наблюдались пациенты с ВАРС и БПРС, получавшие терапию кладрибином в таблетках. Мы оценили влияние кладрибина в таблетках на частоту обострений и инвалидизацию. Начиная с декабря 2021 г. терапию кладрибином в таблетках получили 54 пациента (34 женщины и 20 мужчин) с ВАРС в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст – 37,6 года). Длительность заболевания на момент начала лечения составляла от 0,5 до 21 года, медиана – 7 лет. Все пациенты на момент начала терапии имели высокоактивное течение болезни: у 89% пациентов было одно или два обострения болезни за 12 мес до начала терапии и у 92,5% пациентов выявлен как минимум один Gd+ очаг по данным МРТ до начала лечения кладрибином в таблетках. Оценка по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) перед началом терапии составляла от 0,5 до 6,5 балла (медиана EDSS – 3 балла). Срок наблюдения пациентов – от 5 до 24 мес от начала терапии кладрибином (медиана – 6 мес). Большинство (96%) пациентов до назначения кладрибина получали тот или иной ПИТРС (табл. 1).

Таблица 1. Демографические данные и клинические характеристики пациентов на момент начала приема кладрибина в таблетках

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients starting cladribine tablets

Характеристики	Когорта ЦРС ХМАО, получающая терапию кладрибином (n=54)
Возраст, годы, медиана (min–max)	37,6 (18–62)
Пол, n (%): женщины мужчины	34 (63) 20 (37)
Число ранее получавших ПИТРС, n (%): всего первая линия терапии вторая линия терапии	51 (94,4) 38 (76) 13 (24)
Число «наивных» пациентов, n (%)	3 (5,6)
Среднее время от начала заболевания, годы, медиана (min–max)	7 (0,5–21)
Число пациентов с обострениями до начала терапии кладрибином, n (%)	48 (89)
Среднее число обострений за 12 мес до начала терапии кладрибином*	1,2
Средний балл EDSS, медиана (min–max)	3 (0,5–6,5)
Пациенты с Gd+ очагами перед инициацией терапии кладрибином, n (%)	50 (92,5)
Срок наблюдения, мес, медиана (min–max)	6 (5–24)

**Примечание.** \*Всего зарегистрировано 62 обострения у 48 пациентов: 12 обострений – у восьми пациентов на фоне терапии натализумабом, пять обострений – у двух «наивных» пациентов, 45 обострений – у 38 пациентов, получающих терапию первой линии.

У 54 (100%) пациентов наблюдалось высокоактивное течение болезни: три пациента (5,6%) имели БПРС с начала заболевания и не принимали ПИТРС ранее, остальные использовали интерферон бета-1b, пегилированный интерферон и натализумаб (табл. 2). Большая часть (78,5%) пациентов с ВАРС до назначения кладрибина получали два препарата и более.

До начала терапии и каждые последующие 6 мес пациентам проводили МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, оценку по EDSS, клинический анализ крови, контроль уровня лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После первого и второго курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лимфоцитов через 2 и 6 мес.

**Результаты.** Средняя частота обострений до начала терапии составляла 1,2 в год, т. е. на 54 больных за год суммарно приходилось 62 обострения. После перевода с интерферона бета-1b зарегистрировано только одно обострение у одного пациента, после перевода с пегилированного интерферона – три обострения.

При переводе с натализумаба зарегистрировано три обострения у трех пациентов с высоким риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в период отмычки, который составил 12 нед, и одно обострение на первом году терапии кладрибином у пациента с неэффективностью натализумаба. В течение первого года терапии среди всех больных (n=54) было зарегистрировано пять клинических обострений. В целом лечение кладрибином в таблетках снизило частоту обострений в течение года в среднем на 92% (рис. 1).

Усредненно ежегодная частота обострений после перевода на кладрибин в таблетках составила 0,08 (уменьшение на 92%). У 89,5% пациентов после 1 года терапии кладрибином обострения отсутствовали.

По данным МРТ до начала терапии кладрибином в таблетках у 50 (92,5%) пациентов были выявлены Gd+ очаги на T1-ВИ. После первого курса кладрибина в таблетках радиологической активности не выявлено ни у одного пациента.

Таблица 2. Распределение пациентов (n=54), получавших кладрибин, в соответствии с предшествующей терапией (до назначения кладрибина в таблетках)

Table 2. Distribution of patients (n=54) receiving cladribine by prior therapy (before prescription of cladribine tablets)

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Никаких ПИТРС	3 (5,6)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерферон бета-1b	16 (29,7)
пегилированный интерферон	22 (40,7)
натализумаб	13 (24)
всего	51 (94,4)
Два и более ПИТРС в анамнезе	30 (78,5)



До начала терапии средний результат оценки по EDSS составлял 3,0 балла. После первого курса кладрибина в таблетках прогрессирования инвалидизации не наблюдалось ни у одного пациента. Средний балл EDSS составил 3,0. У 47 (87%) пациентов был стабильный балл EDSS, у 7 (13%) пациентов отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита на 0,5–1 балл по EDSS (рис. 2).

Таким образом, отмечено снижение частоты обострений с 62 до пяти событий в год (на 92%), а также значительное уменьшение числа пациентов с Gd+ очагами (на 100%). Средний балл EDSS оставался стабильным (медиана – 3,0) или уменьшился на 0,5–1 балл. К концу наблюдения у 49 (92%) из 54 пациентов, включенных в анализ, был достигнут статус NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity – нет данных, свидетельствующих об активности заболевания).

На первом году лечения ни в одном случае у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не было нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, тошноты, усталости, головной боли. У большинства (98%) пациентов после первого курса через 2 мес после инициации терапии кладрибином в таблетках отмечалась деплеция лимфоцитов (снижение уровня лимфоцитов от исходного уровня) на 55% [исходно: медиана –  $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $3,0\text{--}4,9 \cdot 10^9$ ); через 2 мес после инициации терапии кладрибином: медиана –  $1,75 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $1,1\text{--}2,0 \cdot 10^9$ )], но не зарегистрировано ни одного случая лимфопении ( $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ). У одного пациента (2%) не было деплеции лимфоцитов, но была очевидна клиническая эффективность терапии. К концу первого года уровень лимфоцитов был в норме у всех пациентов.

Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в терапии пациентов с высокоактивным течением болезней.

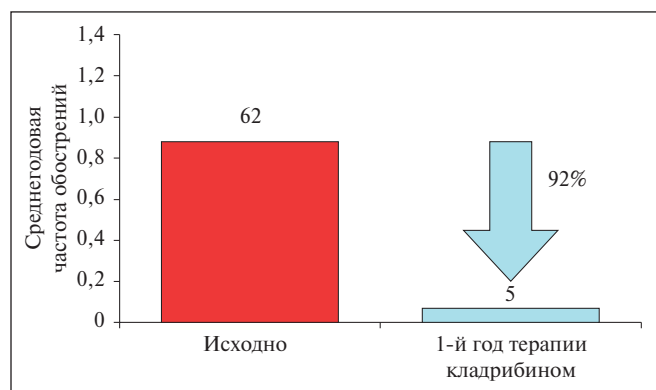
**Обсуждение.** В проведенном когортном исследовании в условиях реальной клинической практики в ХМАО мы обнаружили, что у пациентов с ВАРС прием кладрибина в таблетках снижал частоту обострений в течение года на 92% по сравнению с исходными данными (за 12 мес до начала терапии). В настоящем исследовании средняя частота обостре-

ний в течение года во время лечения кладрибином в таблетках составила 0,08 и была сопоставима с таковой в исследовании CLARITY – 0,14 у пациентов, получавших кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг [14]. В когорте ХМАО у 89,5% пациентов отсутствовали обострения после 1 года терапии кладрибином. В исследовании CLARITY доли пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо (ПЛ) составляли 79,7 и 60,9% соответственно ( $p < 0,001$ ). Мировые данные по применению кладрибина в реальной клинической практике свидетельствуют о высокой эффективности кладрибина в таблетках на первом году терапии. Были проанализированы 5059 пациентов, получавших кладрибин в таблетках, период наблюдения составил 2,3–16 мес. В результате у 78,1–98,9% пациентов в разных странах не регистрировалось обострений на первом году терапии кладрибином в таблетках [15]. Региональные данные об использовании кладрибина в таблетках для лечения пациентов с РРС в условиях реальной клинической практики превосходят результаты рандомизированных клинических исследований. На данный момент у всех наших пациентов после терапии кладрибином в таблетках отсутствует МРТ-активность, отмечено значительное уменьшение числа пациентов с Gd+ очагами (на 100%).

В исследовании CLARITY у пациентов, получавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, отмечалось статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с группой ПЛ. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось уменьшение числа активных очагов на Т1-ВИ на 86% по сравнению с ПЛ. На 73% уменьшилось и число активных очагов на Т2-ВИ, на 74% – среднее число общих новых очагов по сравнению с ПЛ.

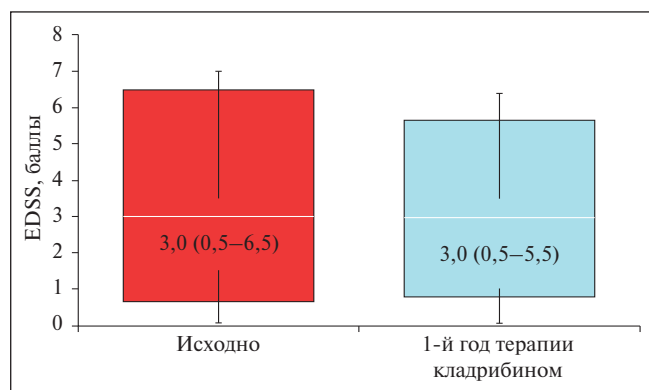
Усиления инвалидизации не наблюдалось ни у одного пациента. Балл EDSS оставался стабильным у 87% пациентов, у 13% отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита на 0,5–1 балл по EDSS.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY, основанный на анализе исходов терапии у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или ПЛ, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденного через 6 мес устойчивого усиления инвалидизации у пациентов



**Рис. 1.** Среднегодовая частота обострений до начала лечения и в течение 1 года терапии кладрибином в таблетках (n=54)

**Fig. 1.** Average frequency of exacerbations after 1 year of treatment with cladribine tablets (n=54)



**Рис. 2.** Отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на фоне терапии кладрибином (n=54)

**Fig. 2.** No progression of disability according to the EDSS scale on the background of treatment with cladribine tablets (n=54)

с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение данного параметра в общей популяции пациентов с РС, получавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, составляло 47%. Относительный риск обострений уменьшался на 68% в группе высокой активности заболевания по сравнению с 58% в общей группе пациентов.

Таким образом, эффективность кладрибина в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг у группы пациентов с ВАРС и БПРС была выше, чем в общей популяции пациентов с РС.

Статус отсутствия активности заболевания (NEDA-3) через 1 год был достигнут в нашем исследовании у 92% пациентов (для сравнения: в исследовании CLARITY через 1 год — у 54% пациентов, через 2 года — у 44% [16]).

В настоящем исследовании не зарегистрированы нежелательные явления, связанные с приемом препарата. Кладрибин подтвердил благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в клинических исследованиях CLARITY [14] и CLARITY Extension [9].

В исследовании CLARITY в группах пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалась лимфопения как отражение механизма действия кладрибина [14]. Тем не менее у 86–89% пациентов уровень лимфоцитов восстанавливался до значений, соответствующих 0–1-й степени, к 48-й неделе каждого года лечения; среднее время до восстановления составило  $41,0 \pm 33,5$  дня (от 14 до 85 дней). В исследовании CLARITY Extension явная корреляция между частотой инфекционных и паразитарных заболеваний и полученной полной дозой отсутствовала, за исключением частоты инфекции *Herpes zoster*, которая в группе лечения «кладрибин — кладрибин (КК) 8,75 мг/кг» (4,8%) была выше, чем в других группах: «КК 7 мг/кг» — 1,1%, «кладрибин — ПЛ (КП) 3,5 мг/кг» — 2,0%, «КП 5,25 мг/кг» — 1,1% и «КП 3,5 мг/кг» — 2,0% [9]. У пациентов, получавших кладрибин в таблетках, случаев прогрессирующей

мультифокальной лейкоэнцефалопатии не зарегистрировано [17].

В настоящем исследовании когорты ХМАО сообщений о злокачественных образованиях у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не поступало, что согласуется с клиническими и обсервационными исследованиями CLARITY [16, 18], CLARITY Extension [17], ORACLE-MS [19] и PREMIERE [20, 21]. В течение 10 лет наблюдения не было выявлено убедительных доказательств повышенного риска злокачественных новообразований при приеме кладрибина в таблетках. Заболеваемость злокачественными новообразованиями при приеме кладрибина ниже по сравнению с другими высокоэффективными ПИТРС. Уровень заболеваемости на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших кладрибин в таблетках в дозе 3,5 мг/кг (группа пероральной монотерапии), составил 0,29, кладрибин (вся наблюдаемая группа) — 0,37, алемтузумаб — 0,37, натализумаб — 0,32, финголид — 1,19, диметилфумарат — 0,38, окрелизумаб — 0,40 соответственно [20].

Популяционное когортное исследование с участием 54 пациентов с РС, получавших кладрибин в таблетках, является источником важной информации о терапевтических результатах лечения пациентов ХМАО в реальной клинической практике.

**Заключение.** В нашем исследовании в условиях реальной клинической практики показаны высокие эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения РС с высокой активностью, как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее использованные курсы ПИТРС.

Таким образом, кладрибин в таблетках является препаратом выбора у пациентов с БПРС и ВАРС. Также не стоит забывать, что чем раньше начинается адекватное лечение, тем больше вероятность стабилизировать пациента и сохранить у него высокий уровень качества жизни [14].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1) [Clinical guidelines. Multiple sclerosis. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1) (In Russ.)].
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-80. doi: 10.1056/NEJMr1401483
3. Курушина ОВ, Рохас РС, Воробьева ЮС. Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(33):36-40. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-33-36-40 [Kurushina OV, Rojas RS, Vorobyova YuS. Multiple sclerosis: mechanisms of neuroplasticity and treatment options. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(33):36-40. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-33-36-40 (In Russ.)].
4. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096
5. Бойко АН. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2015;(5):78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 [Boyko AN. Choosing the optimal drug for the treatment of multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(5):78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 (In Russ.)].
6. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2351-74. doi: 10.1007/s00415-017-8594-9. Epub 2017 Sep 6. Erratum in: *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2375-7.
7. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):233-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000561
8. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1107-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000004313. Epub 2017 Aug 23. Erratum in: *Neurology*. 2018 Apr 17;90(16):755.
9. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
10. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2018 Feb;10(2):88-105. doi: 10.14740/jocmr3168w. Epub 2017 Dec 30.
11. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642-8. doi: 10.1007/s12026-018-9032-5

12. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2
13. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov;23(11):2667-76. doi: 10.1185/030079907x233142
14. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa 0902533. Epub 2010 Jan 20.
15. Oreja-Guevara C, Brownlee W, Celius EG, et al. Expert opinion on the long-term use of cladribine tablets for multiple sclerosis: Systematic literature review of real-world evidence. *Mult Scler*. 2023 Jan;69:104459. doi: 10.1016/j.msard.2022.104459. Epub 2022 Dec 7.
16. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70023-0
17. Giovannoni G, Leist T, Jack D, et al. Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: 2023 Update. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;80:105151. doi: 10.1016/j.msard.2023.105309
18. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
19. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5. Epub 2014 Feb 4.
20. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350> (accessed 26.03.2024).
21. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:157-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2024/02.05.2024/03.05.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерк». 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.

The article is sponsored by Merck. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>

Анищенко Л. И. <https://orcid.org/0000-0003-2993-7828>

Землянушин Л.С. <https://orcid.org/0000-0003-2136-2919>

Рубцова Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-3551-117X>

# Влияние психического состояния женщин с бесплодием на их репродуктивный статус



Николаевская А.О.<sup>1</sup>, Тювина Н.А.<sup>2</sup>, Балабанова В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии и психосоматики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; <sup>2</sup>кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; <sup>2</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Взаимосвязь и взаимовлияние психического здоровья женщин и репродуктивной функции неоднозначны. В частности, психогенные факторы, психические расстройства оказывают воздействие на сексуальную, менструальную, генеративную функции, что, в свою очередь, может привести к бесплодию. Улучшение психического состояния женщин, напротив, способствует восстановлению репродуктивной функции.

**Цель исследования** — сформировать динамические представления о репродуктивном статусе психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием по результатам катанеза.

**Материал и методы.** В исследование включено 348 пациенток с бесплодием в течение 2 лет, из них 228 психически здоровых женщин, 120 — с психическими расстройствами. Все женщины консультированы гинекологами, женщины с психическими расстройствами — психиатрами, проводилось лечение имеющихся расстройств.

**Результаты.** У психически здоровых женщин отмечается значимо большее число беременностей, в основном за счет проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения. Они рационально относятся к планированию беременности, отличаются высокой обращаемостью к акушерам-гинекологам, большим числом проведенных гинекологических вмешательств, направленных на преодоление бесплодия. У психически больных беременность наступает спонтанно при улучшении психического состояния и нормализации менструальной, сексуальной и, соответственно, репродуктивной функции. Однако беременность отличается осложненным течением (задержка развития плода, выкидыш, внутриутробное инфицирование плода, отеки, гипертензия, нарушения жирового обмена, гестационный сахарный диабет, плацентарные нарушения), меньшим количеством родов.

**Заключение.** Репродуктивная функция женщин зависит от их психического состояния. У женщин с психическими расстройствами нарушение менструальной, сексуальной функции, семейной адаптации приводит к бесплодию. Улучшение психического состояния способствует восстановлению репродуктивной функции и спонтанному возникновению беременности.

**Ключевые слова:** психические расстройства; бесплодие; идиопатическое бесплодие; репродуктивная функция.

**Контакты:** Ангелина Олеговна Николаевская; [nikolaevskayaao@kursksmu.net](mailto:nikolaevskayaao@kursksmu.net)

**Для ссылки:** Николаевская АО, Тювина НА, Балабанова ВВ. Влияние психического состояния женщин с бесплодием на их репродуктивный статус. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71

## The influence of the mental state of women with infertility on their reproductive status

Nikolaevskaya A.O.<sup>1</sup>, Tyuvina N.A.<sup>2</sup>, Balabanova V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychosomatics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
<sup>1</sup>3, K. Marksa St., Kursk 305041, Russia; <sup>2</sup>11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

Mutual influence between women's mental health and their reproductive capacity are not clearly understood. In particular, psychogenic factors and mental disorders affect sexual, menstrual and reproductive functions, which in turn can lead to infertility. Improving the mental state of women, on the other hand, helps to restore reproductive function.

**Objective:** to develop dynamic ideas about the reproductive status of mentally ill and mentally healthy women with infertility based on the results of the follow-up.

**Material and methods.** The study included 348 patients with infertility over a period of 2 years, 228 were mentally healthy women and 120 women with mental disorders. All women were consulted by a gynecologist, women with mental disorders by a psychiatrists, and treatment of existing disorders was carried out.

**Results.** Mentally healthy women have a significantly higher number of pregnancies, which is mainly due to the in vitro fertilization procedure. They have a rational approach to pregnancy planning, are characterized by a high referral rate to obstetricians and gynecologists and undergo a large number of gynecological procedures to overcome infertility. Pregnancy occurs spontaneously in mentally ill patients and is associated with an improvement in mental state and normalization of menstrual, sexual and therefore reproductive function, but is characterized by a com-



*plicated course (fetal growth retardation, miscarriage, intrauterine infection of the fetus, oedema, hypertension, lipid metabolism disorders, gestational diabetes mellitus, placental disorders) and fewer births.*

**Conclusion.** *The reproductive function of women depends on their mental state. In women with mental disorders, disturbances of menstrual and sexual function and family adaptation lead to infertility. Improving the mental state contributes to the restoration of reproductive function and spontaneous pregnancy.*

**Keywords:** *mental disorders; infertility; idiopathic infertility; reproductive function.*

**Contact:** *Angelina Olegovna Nikolaevskaya; nikolaevskayaao@kursksmu.net*

**For reference:** *Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Balabanova VV. The influence of the mental state of women with infertility on their reproductive status. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71*

Охрана репродуктивного здоровья населения является одним из ключевых звеньев улучшения демографической ситуации в стране [1]. В связи с этим особую значимость приобретает проблема бесплодия среди женского и мужского населения: частота бесплодных браков в России, по разным данным, достигает 11% [2–5]. Преодоление проблемы бесплодия перестало быть исключительно гинекологическим вопросом [6]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о влиянии психического состояния женщин на сексуальную активность, менструальную и репродуктивную функцию [7–13], что, в свою очередь, приводит к бесплодию.

Взаимосвязь и взаимовлияние женского репродуктивного и психического здоровья рассматриваются как составляющие механизма «порочного круга», когда психические расстройства, психологические и психогенные факторы влияют на менструально-генеративную функцию женщины, в ряде случаев опосредуя бесплодие [14]. Значимый для женщины хронический стрессогенный фактор бесплодия может способствовать манифестации либо усугублению у нее психических расстройств, нарушению внутрисемейных взаимоотношений, снижению качества жизни [7, 15].

Бесплодие, в частности его идиопатический вариант, когда видимые гинекологические причины отсутствуют, может возникать у женщин с различными психическими заболеваниями, влияющими на сексуальную, менструальную и репродуктивную функцию [15–17]. Женщины, страдающие такими эндогенными психическими расстройствами, как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз, отличаются более низкой по сравнению со здоровыми фертильностью, большим количеством спонтанных выкидышей, мертворождений [16]. Нарушение менструальной функции из-за гиперпролактинемии, вызванной влиянием на гипоталамус пароксизмальных расстройств и приемом противосудорожных препаратов при эпилепсии, обуславливает высокую частоту трудностей с зачатием и невынашивания беременности [17]. У женщин с рекуррентной депрессией существует высокая коморбидность с болезнями половой системы (бесплодие, привычное невынашивание, атопическая беременность, дисфункция яичников, эндометриоз, аднексит) [15]. Сочетанное течение гинекологической и психической патологии ухудшает медицинский и социальный прогноз, делая перспективу материнства сомнительной.

В исследованиях зарубежных авторов такие психические расстройства, как шизофрения, аутизм, биполярное аффективное расстройство, нервная анорексия, злоупотребление психоактивными веществами, являются

причиной более низкой фертильности пациентов и рассматриваются как вариант «эволюционного естественного отбора» [18].

Согласно письму Минздрава России от 05.03.2019 №15-4/И/2-1908, существует ряд противопоказаний к применению вспомогательных репродуктивных технологий у лиц, страдающих психическими расстройствами: хронические и затяжные психические расстройства с тяжелыми стойкими болезненными проявлениями (психозы и слабоумие) или с высокой степенью вероятности обострения под влиянием беременности и родов (F03, F04, F06, F07, F09, F20–29, F42, F70–79, F99), наследственные и дегенеративные психические расстройства (F70, F84), выраженные психогенные расстройства (F23, F44), психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–19), расстройства настроения (аффективные расстройства при стойких суицидальных установках и при риске суицидальных действий, F30–39).

Несмотря на существующий интерес исследователей к проблеме взаимозависимости психического и репродуктивного здоровья женщин, научные работы, освещающие особенности и механизмы взаимосвязи и взаимовлияния психической и гинекологической составляющих бесплодия, малочисленны, что подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

**Цель** исследования — сформировать динамические представления о репродуктивном статусе психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием по результатам катамнеза.

**Материал и методы.** В исследование включено 348 женщин с бесплодием в возрасте от 21 года до 40 лет (из них 228 психически здоровых женщин, 120 — с психическими расстройствами). Обследование проводилось при включении в исследование и через 2 года.

Обследованные были разделены на четыре группы: 1-я группа — психически здоровые женщины с первичным бесплодием (n=148); 2-я группа — женщины с психическими расстройствами и первичным бесплодием (n=84); 3-я группа — психически здоровые женщины со вторичным бесплодием (n=80); 4-я группа — женщины с психическими расстройствами и вторичным бесплодием (n=36). Все женщины консультировались гинекологами, женщины с психическими расстройствами — психиатрами, проводилось лечение имеющихся расстройств.

Обследование проводилось клиническим, клинικο-катамнестическим методами с помощью специально разработанной карты-опросника с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica StatSoft 8.0. Категориальные признаки описаны с использованием абсолютных и относительных (выраженных в процентном отношении) показателей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью точного критерия углового преобразования Фишера. Уровень статистической значимости был установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

**Критерии включения** в исследование: диагноз женское бесплодие (код по МКБ-10 N97), который устанавливался врачом акушером-гинекологом согласно действующим критериям; коморбидные женскому бесплодию психические расстройства. Средний возраст манифестации психического расстройства составил  $21,85 \pm 5,76$  года во 2-й группе и  $22,25 \pm 7,14$  года в 4-й группе.

**Критерии исключения** — тяжелые соматические и неврологические заболевания.

**Результаты.** Во всех группах было диагностировано бесплодие — как с установленным этиологическим фактором, так и идиопатическое (табл. 1).

Сравнение показателей бесплодия у здоровых и психически больных женщин с первичным и вторичным бесплодием свидетельствует о том, что у психически здоровых преобладает бесплодие установленной этиологии ( $p \leq 0,01$ ).

Проведенный анализ отдельных показателей менструальной функции у женщин в группах сравнения через 2 года от первоначального исследования показал их определенную динамику в результате проведенных лечебных мероприятий: по поводу бесплодия — гинекологами, психических расстройств — психиатрами (табл. 2).

При бесплодии установленной этиологии у психически здоровых женщин отмечалось значимое улучшение отдельных показателей менструальной функции: месячные стали регулярными, уменьшилась их болезненность, количество выделений стало умеренным. У психически больных женщин как с бесплодием установленной этиологии, так и с идиопатическим бесплодием установлен более регулярный менструальный цикл с умеренным количеством выделений.

Репродуктивная функция у здоровых женщин и обследуемых с психической патологией, а также при первичном и вторичном бесплодии различалась. Так, частота наступления беременности при первичном и вторичном бесплодии у психически здоровых женщин составила 93,24 и 76,25% соответственно, тогда как в группах женщин с психическими расстройствами — 41,66 и 44,4% (табл. 3).

Наибольшее число беременностей у психически здоровых женщин в обеих группах связано с проведением процедуры ЭКО. Беременность вследствие ЭКО чаще наступала при первичном бесплодии.

Если в группах психически здоровых женщин наблюдались как беременности вследствие ЭКО, так и спонтанно наступившие беременности, то женщины с психическими расстройствами не участвовали в программах вспомогательной репродукции.

Число случаев спонтанной беременности в группах женщин с психическими расстройствами при идиопатическом его варианте в 2,8 и 3 раза превышало аналогичный показатель при бесплодии установленной этиологии, различия статистически значимы. Данный признак позволяет предположить влияние улучшения психического состояния женщины на наступление беременности при идиопатическом бесплодии. Акушеры-гинекологи

Таблица 1. Виды бесплодия у женщин в анализируемых группах, n (%)

Table 1. Types of infertility in women in the analyzed groups, n (%)

Вид бесплодия	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	психически здоровые женщины (n=148)	женщины с психическими расстройствами (n=84)	психически здоровые женщины (n=80)	женщины с психическими расстройствами (n=36)
Бесплодие установленной этиологии	123 (83,1)*	36 (42,85)	67 (83,75)*	8 (22,2)
Идиопатическое бесплодие	25 (16,9)	48 (57,14)*	13 (16,25)	28 (77,8)*

Примечание. \* —  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2. Характеристика менструальной функции исходно и через 2 года, n (%)

Table 2. Characteristics of menstrual function at baseline and after 2 years, n (%)

Характеристика	Бесплодие установленной этиологии				Идиопатическое бесплодие			
	психически здоровые женщины (n=190)		женщины с психическими расстройствами (n=44)		психически здоровые женщины (n=38)		женщины с психическими расстройствами (n=76)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Регулярность месячных	122 (64,2)	147 (77,4)*	3 (6,8)	19 (43,2)*	18 (47,4)	13 (34,2)	6 (7,9)	23 (30,3)*
Болезненность месячных	125 (65,8)	111 (58,4)*	10 (22,7)	8 (18,2)	17 (44,7)	12 (31,6)	4 (7,9)	3 (3,9)
Менструации:								
скудные	34 (17,9)	28 (14,7)	23 (52,3)	19 (43,2)	9 (23,7)	6 (15,8)	26 (34,2)	20 (26,3)
обильные	62 (32,6)	44 (23,1)	11 (25)	8 (18,2)	9 (23,7)	6 (15,8)	33 (43,4)	30 (39,4)
умеренные	94 (49,5)	118 (62,1)*	10	17*	20 (52,6)	26 (68,4)	17 (22,4)*	26 (34,2)*

Примечание. Здесь и далее: \* —  $p \leq 0,01$ , различия статистически значимы; # —  $0,05 \leq p \leq 0,1$ , различия на уровне статистической тенденции (ф-критерий углового преобразования Фишера).

ставят таким женщинам диагноз «бесплодие неясной этиологии», не связывая его с сопутствующей психической пато-

логией, которая и выступает причиной нарушения репродуктивной функции. При бесплодии установленной этиологии

улучшение психического состояния не избавляет от существующих гинекологических проблем без адекватных и успешных вмешательств.

Исход наступивших беременностей у пациенток анализируемых групп был неодинаков (табл. 4).

Общее количество беременностей у психически здоровых женщин ( $n=199$ ; 87,28%) значимо превышало ( $p \leq 0,01$ ) анализируемый показатель в группе женщин с психическими расстройствами ( $n=51$ ; 42,5%), что можно связать с участием психически здоровых женщин в программах ЭКО.

Однако, несмотря на тот факт, что в группах психически здоровых женщин наступило 144 беременности вследствие ЭКО, только 45 (31,25%) из них завершились родами, из которых 19 (42,22%) были самопроизвольными, а 26 (57,77%) — путем кесарева сечения. У 43 (29,86%) пациенток отмечалась неразвивающаяся беременность на раннем сроке, у 56 (38,89%) — выкидыш (самопроизвольный аборт). Значимых различий исходов беременностей вследствие ЭКО в 1-й и 3-й группах не вы-

Таблица 3. *Распределение случаев наступившей беременности при различных видах бесплодия у здоровых и психически больных женщин, n (%)*

Table 3. *Distribution of cases of pregnancy with different types of infertility in healthy and mentally ill women, n (%)*

Показатель	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	психически здоровые женщины (n=148)	женщины с психическими расстройствами (n=84)	психически здоровые женщины (n=80)	женщины с психическими расстройствами (n=36)
<i>Бесплодие установленной этиологии</i>				
Беременность вследствие ЭКО	102 (68,91)*	—	42 (52,5)	—
Спонтанно наступившая беременность	18 (12,16)	9 (10,71)	9 (11,25)	4 (11,11)
Всего	120 (81,08)*	9 (10,71)	51 (63,75)*	4 (11,11)
<i>Идиопатическое бесплодие</i>				
Беременность вследствие ЭКО	—	—	—	—
Спонтанно наступившая беременность	18 (12,16)	26 (30,95)	10 (12,5)	12 (33,3%)
Всего	138 (93,24)*	35 (41,66)	61 (76,25)*	16 (44,4)

*Примечание.* ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Таблица 4. *Исход беременностей у женщин в анализируемых группах, n (%)*

Table 4. *Outcomes of pregnancy in women in the studied groups, n (%)*

Показатель	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	психически здоровые женщины (n=148)	женщины с расстройствами (n=84)	психически здоровые женщины (n=80)	женщины с психическими расстройствами (n=36)
<b>Беременности вследствие ЭКО</b>	102 (100)	—	42 (100)	—
Завершились родами:	31 (30,39)	—	14 (33,33)	—
самопроизвольные роды	14 (45,17)	—	5 (35,72)	—
кесарево сечение	17 (54,83)	—	9 (64,28)	—
Неразвивающаяся беременность на раннем сроке	30 (29,41)	—	13 (30,95)	—
Выкидыш ( <i>самопроизвольный аборт</i> )	41 (40,19)	—	15 (35,71)	—
Угрожающий ранний выкидыш ( <i>частотное распределение</i> )	55 (53,92)	—	19 (45,23)	—
<b>Спонтанно наступившие беременности</b>	36 (100)	35 (100)	19 (100)	16 (100)
Завершились родами:	25 (69,44)*	17 (48,57)	12 (63,15)	7 (43,75)
самопроизвольные роды	9 (36)	6 (35,3)	5 (41,67)	3 (42,85)
кесарево сечение	16 (64)	11 (64,70)	7 (58,33)	4 (57,14)
Неразвивающаяся беременность на раннем сроке	5 (13,8)	8 (22,85)	3 (15,78)	4 (25)*
Выкидыш ( <i>самопроизвольный аборт</i> )	6 (16,66)	10 (28,57)*	4 (21,05)	5 (31,25)
Угрожающий ранний выкидыш ( <i>частотное распределение</i> )	14 (38,8)	18 (51,42)*	7 (36,84)	9 (56,25)*

явлено, анализируемые показатели в группах сравнения были примерно одинаковыми.

Количество спонтанных беременностей значительно меньше ( $p \leq 0,01$ ) у психически здоровых женщин ( $n=55$ ; 24,12%) по сравнению с женщинами с психическими расстройствами ( $n=51$ ; 42,5%). Из 106 женщин со спонтанной беременностью родами завершилась 61 (57,54%). Среди психически здоровых женщин общее количество родов при спонтанной беременности было значительно выше ( $p \leq 0,05$ ) и составило 37 (60,65%), среди лиц с психическими расстройствами — 24 (44,26%).

Родов при спонтанной беременности было значительно больше в 1-й группе, неразвивающихся на раннем сроке беременностей — в 4-й группе. Выкидышей и угрожающих ранних выкидышей значительно больше в группах с психическими расстройствами.

Течение наступившей беременности у женщин в группах сравнения осложнялось отдельными значимо различающимися параметрами (табл. 5).

Отеки, вызванные беременностью, нарушение жирового обмена, гестационный сахарный диабет, анемия, артериальная гипертензия значительно чаще встречались у больных 2-й группы. По признаку маловодия отличия на уровне тенденции выявлены у больных 1-й группы. Больные 2-й группы значительно чаще отличались такими осложнениями беременности, как преэклампсия, плацентарные нарушения (изменение строения и функции плаценты) и синдром задержки развития плода.

В целом беременность у психически больных протекала с большим числом осложнений, чем в группах психически здоровых женщин. С этими причинами связаны исход беременности и проблемы в родах.

Неодинаковым у обследованных пациенток был подход к планированию беременности при бесплодии, что отражается в данных о гинекологических вмешательствах (табл. 6).

Гинекологические вмешательства, направленные на преодоление бесплодия, значительно чаще наблюдались у психически здоровых женщин с первичным бесплодием ( $p \leq 0,01$ ).

**Обсуждение.** В результате клинко-катамнестического сравнительного исследования показателей репродуктивной функции у здоровых и психически больных женщин с первичным и вторичным бесплодием через 2 года после проведения первичного обследования и лечебных мероприятий (лечение гинекологических заболеваний, психических расстройств, ЭКО) были установлены значимые различия в исследуемых группах в отношении восстановления менструальной функции, возникновения и течения беременностей, методов родоразрешения.

Среди психически здоровых женщин преобладает бесплодие с установленным этиологическим фактором, среди женщин с психическими расстройствами — идиопатическое бесплодие. Низкая обращаемость последних за акушерско-гинекологической помощью отчасти объясняет отсутствие объективных причин, обуславливающих невозможность за-

Таблица 5. Осложнения беременности у пациенток в анализируемых группах,  $n$  (%)

Table 5. Pregnancy complications in patients of the analyzed groups,  $n$  (%)

Показатель	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	психически здоровые женщины ( $n=148$ )	женщины с психическими расстройствами ( $n=84$ )	психически здоровые женщины ( $n=80$ )	женщины с психическими расстройствами ( $n=36$ )
Число беременностей	138 (100)	35 (100)	61 (100)	16 (100)
Число родов	56 (40,57)	17 (48,57)	26 (42,62)	7 (43,75)
Истмико-цервикальная недостаточность	25 (18,11)	9 (25,71)	9 (14,75)	3 (18,75)
Отеки, вызванные беременностью	37 (26,81)	21 (60)*	17 (27,86)	3 (18,75)
Нарушение жирового обмена	34 (24,63)	28 (80)*	18 (29,5)	9 (56,25)*
Преждевременный разрыв плодных оболочек	12 (8,69)	6 (17,14)	7 (11,47)	6 (37,5)
Гестационный сахарный диабет	32 (23,18)	22 (62,85)*	8 (13,11)	6 (37,5)
Гестационная анемия	33 (23,91)	17 (48,57)*	6 (9,83)	(43,75)*
Гестационная артериальная гипертензия	27 (19,56)	15 (42,28)*	10 (16,39)	8 (50)*
Многоводие	31 (22,46)	9 (25,71)	9 (14,75)	6 (37,5)*
Маловодие	23 (16,66)*	2 (5,71)	3 (4,91)	2 (12,5)*
Внутриутробное инфицирование	25 (18,11)	5 (14,28)	5 (8,19)	6 (37,5)*
Преэклампсия	5 (3,62)	7 (20)*	3 (4,91)	4 (25)
Плацентарные нарушения	4 (2,89)	5 (14,28)*	3 (4,91)	4 (25)
Синдром задержки развития плода	3 (2,17)	6 (17,14)*	3 (4,91)	4 (25)



чтения у данной категории больных. Акушеры-гинекологи, в свою очередь, ввиду недостаточных представлений о взаимосвязи и взаимовлиянии женского репродуктивного и психического здоровья расценивают бесплодие у таких больных как результат недостаточного обследования или заболеваний неустановленной этиологии [19].

Нарушения менструальной функции у обследованных женщин по результатам катамнеза претерпели определенные изменения. Выявлено, что при бесплодии установленной этиологии у психически здоровых женщин отмечалось улучшение отдельных показателей менструальной функции: месячные стали регулярными, уменьшилась их болезненность, количество выделений стало умеренным. У психически больных, включая пациенток с идиопатическим бесплодием, также установился более регулярный цикл с умеренным количеством выделений, что может быть связано со стабилизацией их психического состояния.

На изменения менструального цикла при депрессии указано в работе с участием экспериментальных животных [20]. Описаны различные механизмы: путем повреждения яйцеклеток и апоптоза гранулезных клеток яичников, вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим выбросом кортикотропин-рилизинг-гормона. Последний непосредственно влияет на яичники, ингибируя выработку лютеинизирующего гормона, эстрогена и стимулируя выработку фолликулостимулирующего гормона. Также кортикотропин-рилизинг-гормон индуцирует повышенную секрецию корой надпочечников глюкокортикоидов, оказывающих деструктивное воздействие на яйцеклетки.

По данным литературы, такие психические расстройства, как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, рекуррентная депрессия, эпилепсия, аутизм, злоупотребление психоактивными веществами, являются причиной низкой фертильности пациентов [15–18], а по мнению некоторых авторов, «представляют собой вариант естественного отбора» [18].

В исследовании норвежских авторов отмечено, что 22% женщин с выкидышем страдают психическими расстройствами, самыми распространенными из которых являются депрессивные и тревожные. Другими психическими расстройствами, влияющими на неблагоприятный исход беременности, стали биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства личности, нервная анорексия и соматоформные расстройства, а также шизофрения [21].

Психически здоровые и больные женщины различаются показателями репродуктивной функции. Общее количество беременностей у психически здоровых женщин (87,28%) значительно превышало анализируемый показатель у лиц с психическими расстройствами (42,5%). Женщины с психическими расстройствами не участвовали в программах вспомогательной репродукции, поэтому боль-

шее число беременностей у психически здоровых женщин в обеих группах связано с проведением процедуры ЭКО. Беременность вследствие ЭКО чаще наступала при первичном бесплодии, женщины с идиопатическим бесплодием расценивались акушерами-гинекологами как диагностически неясные пациенты, которые также не участвовали в процедуре ЭКО. В связи с этим у всех женщин с психическими расстройствами и у психически здоровых женщин с идиопатическим бесплодием отмечались только спонтанные беременности.

Число спонтанных беременностей значительно меньше у психически здоровых женщин (24,12%) по сравнению с психически больными (42,5%). При этом спонтанно наступившая беременность при идиопатическом бесплодии у женщин с психическими расстройствами встречалась в 2,8 и 3 раза чаще при первичном и вторичном бесплодии, что позволяет предположить влияние на наступление беременности улучшения психического состояния женщины. Однако у них отмечается большее число родов при спонтанной беременности.

У женщин с психическими расстройствами чаще встречаются неразвивающиеся беременности на раннем сроке, выкидыши и угрожающие ранние выкидыши. Сохраняющаяся беременность протекает с многочисленными осложнениями, превышающими таковые у психически здоровых: отеками беременных, нарушением жирового обмена, гестационным сахарным диабетом, анемией, артериальной гипертензией. Такие тяжелые осложнения беременности, как преэклампсия, плацентарные нарушения (изменение строения и функции плаценты) и синдром задержки развития плода, также чаще встречались у психически больных женщин. Согласно клиническим рекомендациям 2021 г. «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», подобные нарушения в акушерской практике являются жизнеугрожающим состоянием, с потенциально смертельными осложнениями (HELL-синдром, тяжелая коагулопатия, некроз или разрыв печени, кровоизлияние в мозг) [22].

В целом беременность у психически больных протекала с большим числом осложнений, чем в группах психиче-

Таблица 6.

*Гинекологические вмешательства в группах обследованных, n (%)*

Table 6.

*Gynecological interventions in the studied groups, n (%)*

Гинекологические вмешательства	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	психически здоровые женщины (n=148)	женщины с психическими расстройствами (n=84)	психически здоровые женщины (n=80)	женщины с психическими расстройствами (n=36)
Число беременностей	138 (100)	35 (100)	61 (100)	16 (100)
Диатермокоагуляция эктопии шейки матки	7 (4,72)*	2 (2,38)	3 (3,75)	1 (2,77)
Лапароскопия диагностическая	9 (6,08)*	1 (1,19)	2 (2,5)	1 (2,77)
Гистероскопия	27 (18,24)*	3 (3,57)	2 (2,5)	2 (5,54)

ски здоровых. С этими причинами связаны исход беременности и проблемы в родах, что согласуется с данными других исследований [15–17, 20]. Такое положение может быть связано как с влиянием самого психического заболевания на возможность зачатия и течение беременности, так и с приемом психотропных препаратов, как до, так и во время беременности. Речь может идти о возможном тератогенном действии различных психотропных средств, а также их побочных эффектах (нейролептический синдром, повышение уровня пролактина в крови, нарушение толерантности к глюкозе, повышение аппетита и массы тела, кардиотоксические проявления) [23].

Выявлен неодинаковый подход у обследованных пациенток к планированию беременности. Так, гинекологические вмешательства, направленные на преодоление бесплодия, значимо чаще наблюдались у психически здоровых женщин, особенно с первичным бесплодием, что свидетельствует о лучшей способности психически здоровых женщин распоряжаться своими репродуктивными правами, их осознанной позиции родительства. Бесплодие женщинами с психическими расстройствами в большинстве случаев субъективно воспринимается менее эмоционально, беременность и материнство — как отягчающее и нежелательное

обстоятельство. Фактор терапии гинекологических заболеваний у них не является ключевым в плане наступления беременности. Беременность наступает спонтанно вследствие нормализации их психического состояния, менструальной функции, сексуального функционирования, учащения сексуальных контактов [7, 8].

Представляется интересной относительно небольшая частота родоразрешений у психически здоровых женщин, проходивших лечение методом вспомогательной репродукции. Неблагополучный исход беременностей в результате ЭКО может негативно сказываться на психическом состоянии таких женщин.

**Заключение.** Проведенное исследование позволило сформировать динамические представления о репродуктивном статусе психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием. Полученные результаты подтвердили, что репродуктивная функция у женщин тесно связана с их психическим здоровьем, что необходимо учитывать при выяснении причин бесплодия, особенно идиопатического варианта, а также при выборе терапевтической тактики, поскольку улучшение психического состояния может способствовать восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (ред. от 01.07.2014). Собрание законодательства РФ. 2007;42:5009. [Decree of the President of the Russian Federation dated October 9, 2007 No. 1351 "On approval of the Concept of demographic policy of the Russian Federation for the period until 2025" (as amended on July 1, 2014). Collection of legislation of the Russian Federation. 2007;42:5009 (In Russ.).]
2. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. 5-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 528 с. [Sеров ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. *Ginekologicheskaya endokrinologiya* [Gynecological endocrinology]. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 528 p. (In Russ.).]
3. Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):117–24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders in women. Communication 1. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):117–24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124 (In Russ.).]
4. Демура ТА, Коган ЕА, Руденко ЕЕ и др. Репродуктивное здоровье женщин как залог безопасности нации. В сб.: Опалева АВ, Рожнова ТМ, редакторы. Здоровье нации — стратегический ресурс геополитики и безопасности государства. Информационная безопасность и дети: Сборник материалов Малого пленарного заседания IV Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 27–28 февраля 2020 года. Москва: ООО «ЭКООнис-экологически чистые технологии»; 2020. С. 102–6. [Demura TA, Kogan EA, Rudenko EE, et al. Women's reproductive health as a guarantee of the nation's security. In: Opaleva AV, Rozhnova TM, editors. *Zdorov'ye natsii — strategicheskii resurs geopolitiki i bezopasnosti gosudarstva. Informatsionnaya bezopasnost' i deti: Sbornik materialov Malogo plenarnogo zasedaniya IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Moskva, 27–28 fevralya 2020 goda* [The health of the nation is a strategic resource of geopolitics and state security. Information security and children: Collection of materials from the Small Plenary Session of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow, February 27–28, 2020]. Moscow: LLC "EkOOnis-environmentally friendly technologies"; 2020. P. 102–6 (In Russ.).]
5. Барина ЭК, Арютин ДГ. Предикторы бесплодия. *Акушерство и гинекология*. 2023;(4):178–83. doi: 10.18565/aig.2023.66 [Barinova EK, Aryutin DG. Predictors of infertility. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and gynecology*. 2023;(4):178–83. doi: 10.18565/aig.2023.66 (In Russ.).]
6. Васильева АВ. Проблемы женского психического здоровья — междисциплинарный ракурс. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(10):51–6. [Vasilyeva AV. Problems of women's mental health — an interdisciplinary perspective. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye*. 2018;(10):51–6 (In Russ.).]
7. Тювина НА, Николаевская АО, Балабанова ВВ, Ильченко КН. Сравнительная характеристика репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием. *Гинекология*. 2023;25(2):195–201. doi: 10.26442/20795696.2023.2.201838 [Tyuvina NA, Nikolayevskaya AO, Balabanova VV, Ilchenko KN. Comparative characteristics of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility. *Ginekologiya* = *Gynecology*. 2023;25(2):195–201. doi: 10.26442/20795696.2023.2.201838 (In Russ.).]
8. Иванец НН, Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ. Характеристика репродуктивной функции у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством. *Акушерство и гинекология*. 2019;(3):92–7. [Ivanets NN, Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV. Characteristics of reproductive function in women suffering from recurrent depressive disorder. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and gynecology*. 2019;(3):92–7 (In Russ.).]
9. Тювина НА, Николаевская АО. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110–9. [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The Role of Psychological and Psychopathological Factors in the Genesis of Idiopathic Infertility. *Psikhiatriya* = *Psychiatry* (Moscow). 2022;20(1):110–9. doi:10.30629/2618-6667-2022-20-1-110-119 (In Russ.).]

10. Петрова НН, Аристов АЮ. Влияние гендерных характеристик на психическую адаптацию больных эндогенными заболеваниями. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2007;(1):46-51. [Petrova NN, Aristova TA, Sklyarova AYU. Influence of gender characteristics on mental adaptation of patients with endogenous diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
11. Власов ПН. Беременность при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009;1(8):13-8. [Vlasov PN. Pregnancy in epilepsy: an evidence-based medicine approach. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2009;1(1):8-13 (In Russ.)].
12. Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(8)1:22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 (In Russ.)].
13. Стеняева НН, Хритинин ДФ, Чаусов АА. Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции. *Гинекология*. 2021;23(2):149-54. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200784 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chaushov AA. Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction. *Ginekologiya = Gynecology*. 2021;23(2):149-54. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200784 (In Russ.)].
14. Стеняева НН, Хритинин ДФ. Нейробиологические и психосоматические аспекты бесплодия у женщин. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;(11):21-8. doi: 10.33920/med-01-2011-03 [Stenyaeva NN, Chritinin DF. Neurobiological and psychosomatic aspects of infertility in women. *Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(11):21-8. doi: 10.33920/med-01-2011-03 (In Russ.)].
15. Бирюкова ДА, Амян ТС, Гависова АА и др. Влияние стресса на репродуктивную систему женщин: патофизиология и нейроэндокринные взаимодействия. *Акушерство и гинекология*. 2023;(11):36-42. doi: 10.18565/aig.2023.175 [Biryukova DA, Amyan TS, Gavisova AA, et al. The influence of stress on the reproductive system of women: pathophysiology and neuroendocrine interactions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;(11):36-42. doi: 10.18565/aig.2023.175 (In Russ.)].
16. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):45-51. [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51 (In Russ.)].
17. Николаевская АО, Тювина НА, Морозова ВД, Кеслер ЕП. Психосоматические корреляции у психически больных и психически здоровых женщин с бесплодием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):45-52. doi: 10.14412/20742711-2023-4-45-52 [Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Morozova VD, Kesler EP. Psychosomatic correlations in mentally ill and mentally healthy women with infertility. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-45-52 (In Russ.)].
18. Power RA, Kyaga S, Uher R, et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):22-30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.268
19. Назаренко ТА. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):81-5. [Nazarenko TA. Childless marriage. What can and should a female clinic's physician do? (A clinical lecture). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):81-5. doi: 10.17116/rosakush201515381-85 (In Russ.)].
20. Zeng P, Zhang H, Lu L, et al. The causal relationship of female infertility and psychiatric disorders in the European population: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *BMC Womens Health*. 2024 Jan 19;24(1):54. doi: 10.1186/s12905-024-02888-5
21. Magnus MC, Havdahl A, Morken NH, et al. Risk of miscarriage in women with psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 2021 Sep;219(3):501-6. doi: 10.1192/bjp.2020.259
22. Клинические рекомендации РОАГ, ААР, АААР «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». 2021. 79 с. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1) [Clinical recommendations of ROAG, AAR, AAAR "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period". 2021. 79 p. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1) (In Russ.)].
23. Тювина НА, Столярова АЕ, Воронина ЕО. Депрессии у женщин. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 160 с. [Tyuvina NA, Stolyarova AE, Voronina EO. *Depressii u zhenshchin* [Depression in women]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 160 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.02.2024/20.05.2024/21.05.2024

#### 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.

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>  
Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>  
Балабанова В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7420-9585>



# Фреманезумаб

## в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли



Азимова Ю.Э.<sup>1,2</sup>, Скоробогатых К.В.<sup>1</sup>, Осипова В.В.<sup>1,3</sup>, Коробкова Д.З.<sup>1</sup>,  
Ващенко Н.В.<sup>1</sup>, Мамхегов Э.З.<sup>1</sup>, Галанина А.С.<sup>1</sup>, Гузий Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Университетская клиника», Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; <sup>2</sup>Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; <sup>3</sup>Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43, стр. 5

С 2020 г. в России зарегистрированы и успешно применяются анти-CGRP моноклональные антитела (мАТ).

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности терапии фреманезумабом (225 мг ежемесячно или 675 мг ежеквартально) в условиях реальной клинической практики у пациентов с мигренью, обратившихся в российский специализированный центр лечения головной боли.

**Материал и методы.** В открытое ретроспективное исследование вошли 202 пациента (средний возраст — 39,4±12,2 года) с частой эпизодической (ЭМ) или хронической мигренью (ХМ), получивших по меньшей мере три инъекции фреманезумаба 225 мг или три инъекции в суммарной дозе 675 мг и регулярно заполнявшие дневник головной боли «Мигребот» за 1 мес до начала терапии и в течение всего курса лечения.

**Результаты.** Среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось во всей группе с 20,1±8,2 (до лечения) до 8,5±7,9 через 12 нед ( $p<0,0001$ ), в группе ЭМ — с 10,9±4,1 до 3,6±3,7 ( $p<0,0001$ ), в группе ХМ — с 24,4±5,7 до 10,8±8,3 ( $p<0,0001$ ). Нежелательные явления отмечены у 13 (6,4%) пациентов (наиболее часто — местные реакции: зуд, высыпания, покраснение, уплотнение в месте инъекции).

**Заключение.** Исследование показало благоприятный профиль эффективности и безопасности фреманезумаба в российской популяции, в которой анти-CGRP мАТ рассматриваются как препараты первой линии для лечения мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень; моноклональные антитела; фреманезумаб; Аджови.

**Контакты:** Юлия Эдвардовна Азимова, [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**Для ссылки:** Азимова ЮЭ, Скоробогатых КВ, Осипова ВВ, Коробкова ДЗ, Ващенко НВ, Мамхегов ЭЗ, Галанина АС, Гузий ЕА. Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-72-78

### *Fremanezumab in real-life clinical practice: specialized headache center experience*

Azimova Yu.E.<sup>1,2</sup>, Skorobogatikh K.V.<sup>1</sup>, Osipova V.V.<sup>1,3</sup>, Korobkova D.Z.<sup>1</sup>,  
Vashchenko N.V.<sup>1</sup>, Mamkhegov E.Z.<sup>1</sup>, Galanina A.S.<sup>1</sup>, Guziy E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LLC “University Clinic”, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow;

<sup>3</sup>Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>1</sup>39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow, 115093, Russia; <sup>2</sup>8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

<sup>3</sup>43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia

Anti-CGRP monoclonal antibodies (mAb) have been approved and successfully used in Russia since 2020.

**Objective:** to investigate the efficacy and safety of fremanezumab (FRE) therapy (225 mg monthly or 675 mg quarterly) in real-life clinical practice in patients with migraine who referred to a specialized Russian headache center.

**Material and methods.** This open-label, retrospective study involved 202 patients (mean age 39.4±12.2 years) with frequent episodic (EM) or chronic migraine (CM) who received at least three injections of FRE 225 mg or three injections with a total dose of 675 mg and regularly completed the Migrebot headache diary one month before starting therapy and throughout the course of treatment.

**Results.** The mean number of migraine days per month decreased in the whole group from 20.1±8.2 (before treatment) to 8.5±7.9 after 12 weeks ( $p<0.0001$ ), in the EM group from 10.9±4.1 to 3.6±3.7 ( $p<0.0001$ ) and in the CM group — from 24.4±5.7 to 10.8±8.3 ( $p<0.0001$ ). Adverse events were observed in 13 (6.4%) patients (most frequently local reactions: itching, rash, redness, induration at the injection site).

**Conclusion.** The study showed a favourable efficacy and safety profile of FRE in the Russian population, where anti-CGRP mAbs are considered the first-line treatment for migraine.



**Keywords:** migraine; monoclonal antibodies; fremanezumab; Ajovi.

**Contact:** Yuliya Edvardovna Azimova; [azimova.j@mail.ru](mailto:azimova.j@mail.ru)

**For reference:** Azimova YuE, Skorobogatikh KV, Osipova VV, Korobkova DZ, Vashchenko NV, Mamkhegov EZ, Galanina AS, Guzyi EA. Fremanezumab in real-life clinical practice: specialized headache center experience. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-72-78

Моноклональные антитела (мАТ) к кальцитонин-ген-родственному пептиду (calcitonin gene-related peptide, CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) — класс препаратов для специфической, таргетной терапии эпизодической (ЭМ) и хронической мигрени (ХМ). Этот класс лекарственных средств включает в себя фреманезумаб, эптинезумаб, галканезумаб и эренумаб. Галканезумаб не зарегистрирован в Российской Федерации, фреманезумаб и эренумаб успешно применяются в России с 2020 г.

Фреманезумаб (Аджови) является полностью гуманизированным мАТ класса IgG2A $\alpha$ /к и специфично связывается с лигандом CGRP [1]. Эффективность фреманезумаба доказана в нескольких крупных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [2–6]. Анти-CGRP мАТ, и в том числе фреманезумаб, входят в международные и российские рекомендации по превентивной терапии мигрени [2, 7–12].

Не менее важным аспектом изучения эффективности и безопасности анти-CGRP мАТ является анализ результатов его применения в условиях рутинной практики невролога/цефалголога. В обычной практике отсутствует плацебо-контроль, пациенты могут иметь сопутствующие заболевания, а протокол лечения может быть не таким жестким, как в рандомизированных клинических исследованиях.

Масштабное исследование фреманезумаба в реальной практике было выполнено в США М.Т. Driessen и соавт. [13, 14]. В него вошли 1003 пациента с ЭМ и ХМ, получавших терапию у 421 врача. Динамика оценивалась через 6 мес после начала лечения. Уменьшение среднего числа дней с мигренью и доля респондеров составили 7,7 дня и 77,0% соответственно в группе ЭМ; 10,1 дня и 68,7% в группе ХМ; 10,8 дня и 80,6% в группе с сопутствующей мигрени лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ); 9,9 дня и 68,3% в группе с сопутствующей депрессией; 9,5 дня и 66,4% в группе с сопутствующим тревожным расстройством; 9,0 дня и 68,7% в группе с предыдущим опытом терапии анти-CGRP мАТ.

В настоящее время в Австрии и Германии продолжается проспективное неинтервенционное 49-месячное исследование FINESSE [15]; были опубликованы промежуточные результаты. В исследование включено 567 пациентов с ЭМ и ХМ, 216 из которых пришли на визит после 6-месячного курса фреманезумаба. Почти половина из них (49,1%) достигли уменьшения числа дней с мигренью более чем на 50% (54,0% в группе ЭМ и 42,4% в группе ХМ). Среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось с 12,7 в начале терапии до 6,2 после 6 мес терапии фреманезумабом.

Также опубликованы промежуточные данные 24-месячного обсервационного исследования PEARL, которое в настоящее время проводится в нескольких европейских центрах головной боли [16]. Анализ эффективности проведен у 574 пациентов с частой мигренью (четыре и более дней с мигренью в месяц) и предыдущим негативным опы-

том профилактической терапии таблетированными препаратами. Более половины пациентов (56%) достигли уменьшения числа дней с мигренью более чем на 50% к 6-му месяцу лечения (69% в группе ЭМ и 52% в группе ХМ). При анализе вторичных показателей эффективности получено, что средняя динамика числа дней с мигренью в месяц к 6-му месяцу по сравнению с началом лечения составила  $-8,0 \pm 7,1$ , числа дней с приемом средств для купирования мигрени  $-6,7 \pm 6,2$ , среднего балла по шкале MIDAS  $-52,7 \pm 58,5$  и среднего балла по шкале HIT-6  $-9,5 \pm 8,8$  [16]. Из 897 пациентов, у которых проводился анализ безопасности терапии, лишь у одного было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (дисфония), не связанное с использованием препарата.

В неинтервенционное мультицентровое исследование, проведенное в Великобритании, вошли 183 пациента с мигренью, у которых приступы возникали чаще чем 4 дня в месяц и были неудачные попытки терапии тремя и более средствами для профилактики [17]. Процент уменьшения дней с мигренью через 3 мес терапии составил 51,9 при ежемесячном введении препарата и 50,8 при ежеквартальном введении, динамика была статистически значимой при использовании обоих способов введения ( $p < 0,001$ ).

Р. Barbanti и соавт. [18] было проведено постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости фреманезумаба. В анализ эффективности вошли 53 пациента, прошедшие терапию в течение по меньшей мере 12 нед. Значимая динамика к 12-й неделе по сравнению с началом терапии была отмечена как по показателю среднего числа дней с мигренью в месяц ( $-4,6$ ;  $p < 0,05$ ), так и среднего числа дней с головной болью в месяц ( $-9,4$ ;  $p < 0,001$ ). Частота пациентов (респондеров), у которых отмечалось снижение числа дней с мигренью  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и 100% к 12-й неделе составила 76,5; 29,4 и 9,9% в группе пациентов с частой ЭМ и 58,3; 25 и 0% в группе ХМ соответственно; предиктором эффективности фреманезумаба был более молодой возраст пациентов. В анализ безопасности включены 67 пациентов с частой ЭМ и ХМ, получивших по меньшей мере одну инъекцию фреманезумаба. Нежелательные явления, отмеченные у 5,7% пациентов, были легкими и не приводили к отмене препарата.

В японское исследование К. Suzuki и соавт. [19] вошли 228 пациентов, 123 из них получали фреманезумаб, остальные — эренумаб или галканезумаб. Уменьшение числа дней с мигренью в месяц более чем на 50% на 3, 6 и 12-м месяцах лечения составило 48,2; 61,0 и 73,7% соответственно. Исследователи отметили высокую эффективность всех мАТ, в том числе в популяции пациентов, трудно поддающихся терапии.

Важные клинические детали получены при анализе греческого регистра пациентов, получающих фреманезумаб ( $n=204$ ). У пациентов с ЭМ с высокой частотой приступов наличие строго односторонней головной боли в зоне оф-

тальмической ветви тройничного нерва было предиктором хорошего ответа на фреманезумаб, а аллодиния была характерна для суперреспондеров [20].

Хотя анти-CGRP МАТ применяются в России в реальной клинической практике уже более четырех лет, анализ их эффективности и переносимости у российских пациентов с мигренью в рутинной практике до сих пор практически не исследовались. В связи с этим **целью** нашего исследования было изучение эффективности и безопасности профилактической терапии фреманезумабом (225 мг ежемесячно или 675 мг ежеквартально) в условиях реальной клинической практики у пациентов, обратившихся в российский специализированный центр лечения головной боли.

**Материал и методы.** В открытое ретроспективное исследование вошли 202 пациента Университетской клиники головной боли (Москва) старше 18 лет, получивших по меньшей мере три инъекции фреманезумаба 225 мг или три инъекции в суммарной дозе 675 мг и регулярно заполнявшие дневник головной боли «Мигребот» за 1 мес до начала терапии и в течение всего курса лечения.

Форма головной боли определялась на основании критериев Международной классификации головной боли, 3-е издание (МКГБ-III, 2018 г.) [21]. Диагноз депрессивного и тревожного расстройства ставился на основании критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сопутствующие соматические заболевания указывались на основании имеющейся у пациентов медицинской документации.

Данные о днях с мигренозной головной болью были собраны при помощи электронного дневника-бота «Мигребот», разработанного и апробированного в Университетской клинике головной боли (Москва) [22]. Дневник-бот «Мигребот» ежедневно задает вопросы своим подписчикам

*Число дней с мигренью в месяц  
до начала лечения и через 12 нед  
терапии*

*Number of days with migraine  
per month before treatment  
and after 12 weeks of treatment*

Популяция	Число дней с мигренью в месяц	
	до начала лечения	через 12 нед терапии
Все пациенты (n=202)	20,1±8,2	8,5±7,9
ЭМ (n=60)	10,9±4,1	3,6±3,7
ХМ (n=142)	24,4±5,7	10,8±8,3
ЛИГБ (n=99)	24,9±5,4	10,3±7,9
Неуспех использования двух и более классов адекватных препаратов для профилактики мигрени (n=58)	22,0±7,6	13,2±9,9
Сопутствующая депрессия (n=95)	22,1±7,4	10,8±8,9
Пациенты 60 лет и старше (n=16)	20,1±10,0	7,9±6,1

**Примечание.** Во всех случаях  $p < 0,0001$ .

о наличии головной боли и ее характеристиках. Характеристики головной боли основаны на критериях мигрени МКГБ-III.

Пациенты сообщали лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, которые тщательно фиксировались в первичной медицинской документации.

Первичным показателем эффективности было *уменьшение числа дней с мигренью в месяц на 12-й неделе терапии по сравнению с числом дней с мигренью в месяц до начала терапии*. Другим показателем эффективности была *доля пациентов с уменьшением числа дней с мигренью  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и  $100\%$  через 12 нед терапии*. Также анализировалась динамика числа дней с мигренью в течение 6-месячного курса терапии. Изучались предикторы ответа на терапию фреманезумабом.

Для *статистического анализа* использовался программный пакет SPSS 10.0. Использовались описательные статистики — анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмагорова—Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. При сравнении процентного соотношения аллелей в группах использовался критерий  $\chi^2$ . Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Численные показатели приведены в формате «среднее  $\pm$  среднеквадратичное отклонение» ( $M \pm \sigma$ ). Для выявления предикторов эффективности использовался показатель отношения шансов (ОШ).

**Результаты. Общая характеристика пациентов.** Средний возраст пациентов составил  $39,4 \pm 12,2$  года (от 19 до 82 лет), преобладали женщины (180 женщин и 22 мужчины). Средняя продолжительность анамнеза мигрени составила  $23,5 \pm 13,9$  года (разброс от 1 года до 70 лет).

ЭМ отмечалась у 60 (29,7%) пациентов, ХМ — у 142 (70,3%); у 30 (14,9%) диагностирована мигрень с аурой; у 99 (49,0%) была ЛИГБ. У 58 (28,7%) пациентов ранее, до начала терапии МАТ, отмечался неуспех использования двух и более классов адекватных средств для профилактики мигрени (бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и др., онаботулотоксин А по протоколу PREEMPT). Неуспешное использование могло быть связано как с неэффективностью, так и с непереносимостью препарата.

Большинство пациентов имели коморбидные и сопутствующие заболевания: депрессию — 95 (47,0%), тревожные расстройства — 9 (48,0%), хронические болевые синдромы — 18 (8,9%); соматические заболевания отмечались у 82 (40,6%). Среди соматических заболеваний были аллергические реакции, артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, онкологические заболевания в ремиссии.

Большинство пациентов ( $n = 115$ ; 56,9%) ранее получали адекватную профилактическую терапию; у 87 (43,1%) фреманезумаб был первым средством, назначенным для профилактики мигрени.

**Анализ эффективности лечения.** Динамика числа дней с мигренью в месяц до начала лечения и через 12 нед терапии представлена в таблице.

Таким образом, статистически значимая положительная динамика в виде снижения частоты дней с мигренью в месяц отмечалась во всех группах пациентов: с ЭМ и ХМ, у пациентов с сопутствующей ЛИГБ и депрессией, а также в группе с неуспехом использования двух и более классов

адекватных препаратов для профилактики мигрени. Эффективность фреманезумаба в группе пациентов 60 лет и старше также была статистически значимой. Динамика числа дней с мигренью в общей группе, а также в группах пациентов с ЭМ и ХМ на протяжении 6-месячного курса представлена на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что статистически значимая положительная динамика отмечается в 1-й и 2-й месяц лечения и эффект устойчив в течение последующих месяцев.

Так, среди респондеров с уменьшением числа дней с мигренью  $\geq 50\%$  число пациентов, ответивших на терапию фреманезумабом, в 1-й месяц терапии составило 117 (76,5%), во 2-й месяц — 14 (12,4%), в 3-й месяц — 10 (6,5%).

Доли пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и 100% через 12 нед терапии представлены на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что доля пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и 100% была сопоставимо высокой в группах ЭМ, ХМ и ЛИГБ. Важно подчеркнуть, что к 6-му месяцу терапии у 79 (61,7%) пациентов из 128, завершивших 6-месячный курс, ХМ перешла в эпизодическую форму.

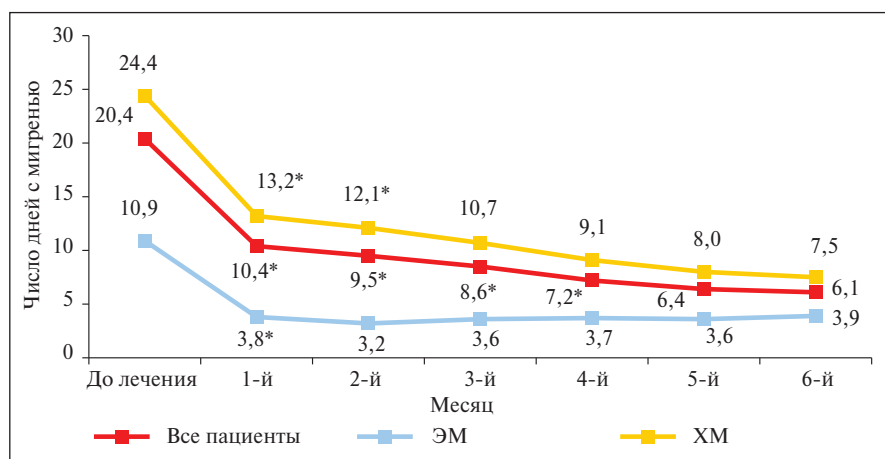
Интересно отметить, что на протяжении курса лечения у 34 (16,8%) пациентов отмечались периоды учащения дней с мигренью после первоначального положительного эффекта. Чаще всего учащение приступов наблюдалось на 4-м или 6-м месяце лечения, продолжалось 1–3 мес, затем вновь возникало уменьшение частоты дней с мигренью. У 7 (3,5%) пациентов отмечалось значимое учащение дней с мигренью к концу месяца перед следующей инъекцией (возможный эффект истощения дозы препарата).

В наше исследование вошли как пациенты, у которых фреманезумаб был первым препаратом и первым МАТ, назначенным для профилактики мигрени ( $n=87$ ), так и пациенты, уже имеющие опыт профилактической терапии другими препаратами для превентивного лечения, в том числе эренумабом ( $n=41$ ). Доля пациентов с уменьшением числа дней с мигренью  $\geq 50$  через 12 нед терапии в группе, впервые получившей профилактику МАТ/фреманезумабом, составила 78,3%, а в группе ранее уже получавших эренумаб — 65,9% ( $p=0,1$ ), т. е. эффективность в этих группах статистически значимо не различалась. Таким образом, фреманезумаб может быть эффективен у пациентов, ранее не ответивших на терапию эренумабом.

**Предикторы эффективности фреманезумаба.** Нами также изучались предикторы эффективности терапии фреманезумабом. Значимым предиктором оказалась эффективность триптанов (ОШ 10,9; 95% ДИ 3,7–32,1). Сопутствующая депрессия, напротив, была предиктором меньшей эффективности фреманезумаба (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–5,9).

**Переносимость терапии.** Нежелательные явления отмечены у 13 (6,4%) пациентов, наиболее часто — местные реакции: зуд, высыпания, покраснение, уплотнение в месте инъекции. Были единичные сообщения о наборе массы тела, нарушении менструального цикла, снижении чувствительности к триптанам.

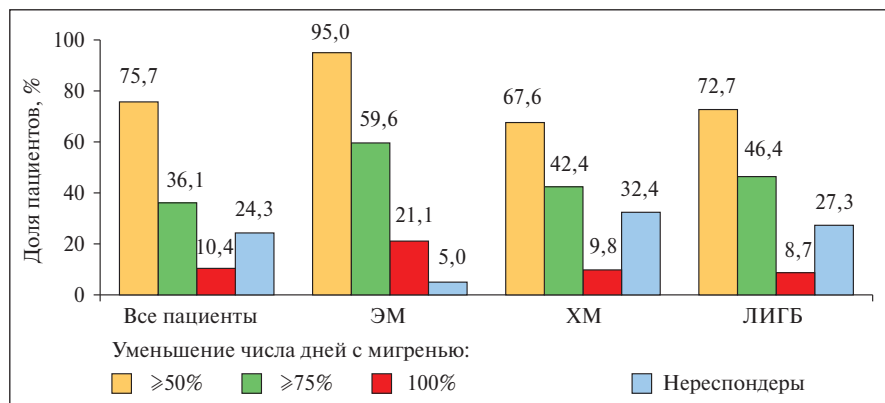
**Обсуждение.** Данное исследование — одно из первых в российской популяции пациентов с ЭМ и ХМ, в котором представлены данные об эффективности и безопасности фреманезумаба (Аджови) в условиях рутинной клинической практики. Большинство полученных нами данных находятся в соответствии с результатами исследований, проведен-



**Рис. 1.** Динамика числа дней с мигренью в месяц в общей группе, в группах пациентов с ЭМ и ХМ до начала лечения и в течение 6 мес терапии.

\* —  $p < 0,0001$  (различия по сравнению с предыдущим месяцем)

**Fig. 1.** Dynamics of the number of days with migraine per month in the general group, in the groups of patients with EM and CM before the start of treatment and during 6-month therapy. \* —  $p < 0,0001$  (differences compared to the previous month)



**Рис. 2.** Доли пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью в месяц  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и 100% через 12 нед терапии

**Fig. 2.** Proportion of responders with a reduction in the number of days with migraine per month  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  and 100% after 12 weeks of therapy

ных в других странах [13–17, 23–26]. Вместе с тем следует отметить ряд особенностей. Так, в России профилактическая терапия МАТ к CGRP или его рецептору в большинстве случаев не покрывается фондами медицинского страхования. В связи с этим в российских рекомендациях по диагностике и лечению мигрени [2] отсутствует ранее включенное в американские и европейские рекомендации ограничительное показание к назначению таргетной терапии МАТ: неуспех предшествующей терапии двумя и более классами адекватных пероральных препаратов для профилактики мигрени или онаботулотоксина А. В российских рекомендациях показание для назначения таргетной терапии формулируется так: «Антагонисты пептидов, связанных с геном кальцитонина (CGRP или КГРП), рекомендуются для профилактики мигрени в качестве средств первого выбора у пациентов с числом дней с головной 4 и более в месяц» [2]. Таким образом, основным и единственным показанием является число дней с головной болью в месяц у пациента с мигренью, что существенно расширяет возможности применения класса МАТ. Необходимо отметить, что американские и европейские рекомендации по назначению таргетной терапии МАТ были пересмотрены в 2024 и 2022 гг. соответственно и препараты класса МАТ вошли в первую линию терапии мигрени [10, 11].

Далее, согласно российским клиническим рекомендациям и консенсусу экспертов Российского общества по изучению головной боли, терапия анти-CGRP МАТ наряду с другими препаратами с доказанной эффективностью также рассматривается как терапия мигрени первой линии [2, 27]. В исследованной нами популяции пациентов с мигренью фреманезумаб был впервые назначенным средством профилактической терапии у 43,1% пациентов, а неуспех использования двух и более классов средств отмечался лишь у 28,7%. Доля респондеров со снижением частоты дней с мигренью в месяц более чем наполовину составила 75,7%. В странах Европы [13–15], в США [16] и особенно в Великобритании, где для назначения фреманезумаба на момент проведения исследований требовался предыдущий неуспех использования более чем двух-трех классов анти-мигренозных препаратов [17], доля респондеров на фоне применения анти-CGRP МАТ была ниже.

Согласно проведенному в США и Японии фармакоэкономическому анализу, лечение МАТ значимо снижает не прямые расходы и нагрузку на систему здравоохранения, несмотря на более высокую стоимость анти-CGRP-терапии по сравнению с пероральными профилактическими средствами [28–30]. Учитывая новые данные об эффективности, а также положительное влияние на фармакоэкономические показатели, в обновленных рекомендациях Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF), а также Американского общества головной боли (American Headache Society, AHS) анти-CGRP МАТ позиционируются как препараты первой линии для профилактики мигрени [10, 11]. Можно предположить, что такая формулировка показаний может увеличить долю пациентов с позитивным прогнозом лечения в этих странах.

В нашем исследовании получены значимые результаты при лечении сложных пациентов с ХМ, ЛИГБ, с предыдущим неуспехом приема двух и более классов препаратов для профилактики мигрени, а также с сопутствующей депрессией. В других открытых исследованиях также показана

на эффективность фреманезумаба у труднокурабельных пациентов [13, 14, 31, 32]. В наше исследование вошли пациенты с предыдущим неуспехом использования эренумаба. Эффективность фреманезумаба у этих больных была сопоставима с таковой у тех, кто получал МАТ впервые. В субанализе исследования FINESSE [25] показано, что фреманезумаб оказался эффективен у 42,8% пациентов, не ответивших на другие анти-CGRP-препараты. Эти данные свидетельствуют о различной чувствительности пациентов с мигренью к препаратам группы анти-CGRP МАТ и возможности переключения с одного препарата на другой в случае неуспеха.

Наличие депрессии в нашем исследовании несколько ухудшало прогноз, тем не менее фреманезумаб был эффективен и в данной популяции. Комбинация с современными антидепрессантами позволяла добиться более значимого клинического результата, что также было показано в американском исследовании [33]. Таким образом, у пациентов с клинически очерченной депрессией представляется целесообразным сочетание терапии МАТ с антидепрессантами.

В наше исследование были включены пациенты старше 60 лет. Эффект фреманезумаба в этой группе был также высоким, а риск нежелательных явлений — минимальным. Похожие результаты были получены в исследовании A. Munoz-Vendrell и соавт. [34], в которое вошли 162 пациента старше 65 лет. Пациенты получали различные препараты анти-CGRP МАТ в течение 6 мес, наименьшая доля нежелательных явлений была среди получавших фреманезумаб.

Важным аспектом является быстрое начало действия и устойчивый эффект фреманезумаба в рутинной практике. Согласно полученным нами данным, более чем у половины пациентов (76,5%) эффект наступает уже в течение первого месяца лечения. В исследовании C. Gottschalk и соавт. [35] показано, что раннее появление эффекта — крайне важная составляющая качества жизни пациентов. По нашему мнению, быстрое облегчение течения мигрени дает пациентам уверенность в правильно подобранном лечении, повышает доверие к врачу, приверженность терапии и улучшает долгосрочный прогноз.

У незначительного числа пациентов мы наблюдали периоды некоторого учащения дней с мигренью на протяжении курса лечения, но на общей эффективности фреманезумаба эта динамика не сказывалась. Механизмы такой «волнообразности» эффекта фреманезумаба требуют дальнейшего изучения. Феномен истощения дозы, «wear-off» (клинические симптомы возвращаются или ухудшаются перед следующей дозой), встречался в нашем исследовании редко, что коррелирует с субанализом рандомизированных контролируемых исследований и исследований реальной практики [36–38].

По нашим данным, в условиях рутинной клинической практики при длительном применении фреманезумаб отлично переносился и показал благоприятный профиль безопасности также у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

**Заключение.** Настоящее исследование является одним из первых в России, в котором анализируются эффективность и переносимость анти-CGRP МАТ фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с мигренью.



нию. При длительном применении в группах ЭМ и ХМ, а также у пациентов с неудачей применения нескольких классов антимигренозных препаратов, сопутствующей депрессией и лекарственным злоупотреблением фреманезумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении сни-

жения числа дней с мигренью в месяц и надежный профиль безопасности. В России анти-CGRP МАТ рекомендуются для профилактики мигрени у пациентов с числом дней с головной болью в месяц  $\geq 4$ , в том числе в качестве средств первого выбора.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. Доступно по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru\\_](https://grls.rosminzdrav.ru_) (дата обращения 27.05.2024). [Instructions for medical use of the drug Adjovi. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru\\_](https://grls.rosminzdrav.ru_) (accessed 27.05.2024) (In Russ.).]
2. Клинические рекомендации «Мигрень» (взрослые) МЗ РФ, 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295\\_](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_) (дата обращения 27.05.2024). [Clinical recommendations "Migraine" (adults) Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295\\_](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_) (accessed 27.05.2024) (In Russ.).]
3. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
4. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487-e2499. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600. Epub 2020 Sep 10.
5. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged  $\geq 60$  years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J Headache Pain*. 2021 Nov 24;22(1):141. doi: 10.1186/s10194-021-01351-2. Erratum in: *J Headache Pain*. 2022 May 17;23(1):57.
6. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
7. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
8. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.).]
9. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020 Apr 13;2:11. doi: 10.1186/s42466-020-00057-1
10. 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
11. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, et al; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024 Apr;64(4):333-41. doi: 10.1111/head.14692. Epub 2024 Mar 11.
12. 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.).]
13. Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain*. 2022 Apr 11;23(1):47. doi: 10.1186/s10194-022-01411-1
14. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain*. 2022 May 16;23(1):56. doi: 10.1186/s10194-022-01415-x
15. Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Fremanezumab for Preventive Treatment in Migraine: The FINESSE Study (P16-2.001). *Neurology*. 2022;98(18 Suppl):1678.
16. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, et al. Effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: second interim analysis of the observational PEARL study. *Cephalalgia*. 2022;42(1S):93-4.
17. Afridi S, Totev TI, Krasenbaum LJ, et al. Real-world reductions in monthly migraine days and migraine-related healthcare resource utilization in UK Patients Using Fremanezumab. *Cephalalgia*. 2022;42(1S):74-5.
18. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al; FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022 Apr 9;23(1):46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x. Erratum in: *J Headache Pain*. 2022 Apr 28;23(1):51. Erratum in: *J Headache Pain*. 2022 Jun 7;23(1):64.
19. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, et al. Effectiveness of three calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine: A 12-month, single-center, observational real-world study in Japan. *Cephalalgia*. 2023 May;43(5):3331024231177649. doi: 10.1177/03331024231177649
20. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Predictors of Response to Fremanezumab in Migraine Patients with at Least Three Previous Preventive Failures: Post Hoc Analysis of a Prospective, Multicenter, Real-World Greek Registry. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3218. doi: 10.3390/jcm12093218
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
22. Skorobogatikh K, Perfilova J, Azimova J. Migrebot — interactive chat-based headache diary. *Cephalalgia*. 2019;39(1S):44.
23. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021 Dec 20;22(1):156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
24. Murray AM, Stern JI, Robertson CE, Chiang CC. Real-World Patient Experience of CGRP-Targeting Therapy for Migraine: a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Oct;26(10):783-94. doi: 10.1007/s11916-022-01077-z. Epub 2022 Sep 5.

25. Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain*. 2023 May 23;24(1):59. doi: 10.1186/s10194-023-01593-2
26. Амелин АВ, Соколов АЮ, Ваганова ЮС. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(3):4-14. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14 [Amelin AV, Sokolov AYU, Vaganova YUS. Five-year experience of using a new class of drugs for targeted preventive therapy of migraine. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2021;26(3):4-14. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14 (In Russ.)].
27. 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):109-116. 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):109-116. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
28. Buse DC, Krasenbaum LJ, Seminerio MJ, et al. Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine-Related Health Care Resource Utilization in Patients with Comorbidities, Acute Medication Overuse, and/or Unsatisfactory Prior Migraine Preventive Response. *Pain Ther*. 2024 Jun;13(3):511-32. doi: 10.1007/s40122-024-00583-9. Epub 2024 Mar 12.
29. Takeshima T, Sakai F, Wang X, et al. Cost Effectiveness of Fremanezumab in Episodic and Chronic Migraine Patients from a Japanese Healthcare Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2024 May 21. doi: 10.1007/s40273-024-01380-0. Epub ahead of print.
30. Varnado OJ, Manjelievskaia J, Ye W, et al. Health care resource utilization and costs associated with treatment among patients initiating calcitonin gene-related peptide inhibitors vs other preventive migraine treatments in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Aug;28(8):818-29. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.8.818
31. Cantarelli L, Pestana Grafina D, Gonzalez Perez A, et al. Efficacy and Safety of Erenumab, Galcanezumab, and Fremanezumab in the Treatment of Drug-Resistant Chronic Migraine: Experience in Real Clinical Practice. *Ann Pharmacother*. 2023 Apr;57(4):416-24. doi: 10.1177/10600280221118402. Epub 2022 Aug 18.
32. Ferrari MD, Zuurbier KWM, Barash S, et al. Fremanezumab in individuals with chronic migraine who had inadequate response to onabotulinumtoxinA and topiramate or valproic acid. *Headache*. 2022 Apr;62(4):530-3. doi: 10.1111/head.14294. Epub 2022 Apr 6.
33. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF, et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *J Headache Pain*. 2022 May 4;23(1):54. doi: 10.1186/s10194-022-01413-z
34. Munoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain*. 2023 Jun 2;24(1):63. doi: 10.1186/s10194-023-01585-2
35. Gottschalk C, Buse DC, Marmura MJ, et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 May 31;15:17562864221095902. doi: 10.1177/17562864221095902
36. Ailani J, Xie H, Driessen M, et al. No 'Wearing-Off Effect' Seen with Fremanezumab in the Real-World: Retrospective, Claims-Based Analysis of Migraine-Related Healthcare Resource and Acute Medication Use. *Neurology*. 2023;100(17 Suppl 2):3715. doi: 10.1212/WNL.0000000000203473
37. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M, et al. No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2431-43. doi: 10.1111/head.13994. Epub 2020 Oct 28.
38. Florescu AM, Lannov LV, Younis S, et al. No wearing-off effect of erenumab or fremanezumab for chronic migraine prevention: a single-center, real-world, observational study. *Cephalalgia*. 2024 Jan;44(1):3331024231222915. doi: 10.1177/03331024231222915

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.03.2024/30.05.2024/31.05.2024

#### 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 conflict of interests. 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.

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Вашенко Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>

Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Коробкова Д.З. <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Мамхегов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-4002-1538>

Галанина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5470-1211>

Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>

## Наблюдательное исследование



## по влиянию препарата перампанел на сон и дневную сонливость у взрослых пациентов с эпилепсией в реальной клинической практике

Власов П.Н.<sup>1</sup>, Карлов В.А.<sup>1</sup>, Жидкова И.А.<sup>1</sup>, Вагина М.А.<sup>2</sup>, Василенко А.В.<sup>3,4</sup>, Гогоадзе Т.М.<sup>5</sup>,  
Данилова Т.В.<sup>6</sup>, Кирилловских О.Н.<sup>7,8</sup>, Ковалева И.Ю.<sup>9</sup>, Корнукова Ю.А.<sup>10</sup>, Лаврик С.Ю.<sup>11</sup>,  
Ларина И.В.<sup>5</sup>, Липатова Л.В.<sup>12,13</sup>, Токарева Е.Р.<sup>14</sup>, Улитин А.В.<sup>3</sup>, Филатова Н.В.<sup>15</sup>, Ямин М.А.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Консультативно-диагностическая поликлиника ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; <sup>3</sup>Институт медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>5</sup>СПб ГКУЗ

«Городская психиатрическая больница № 6», городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

<sup>7</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», Екатеринбург; <sup>8</sup>ООО «Медицинский клиничко-диагностический центр «Альфа-ритм», Екатеринбург;

<sup>9</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>10</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»,

эпилептологический центр, Воронеж; <sup>11</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск; <sup>12</sup>Центр лечения эпилепсии ООО «АВА-ПЕТЕР» клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург; <sup>13</sup>ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург;

<sup>14</sup>ГБУЗ «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь; <sup>15</sup>ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», Москва; <sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

<sup>1</sup>Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; <sup>2</sup>Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

<sup>3</sup>Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12; <sup>4</sup>Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12; <sup>5</sup>Россия, 191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 9, литер А; <sup>6</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>7</sup>Россия, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 25; <sup>8</sup>Россия, 620043, Екатеринбург, ул. Ухтомская, 3;

<sup>9</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>10</sup>Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151;

<sup>11</sup>Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; <sup>12</sup>Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный просп., 55а, литера А; <sup>13</sup>Россия, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., 72, литера А;

<sup>14</sup>Россия, 299011, Севастополь, ул. Адмирала Октябрьского, 19; <sup>15</sup>Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; <sup>16</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Нарушения сна встречаются в два раза чаще у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми и оказывают пагубное воздействие на контроль приступов и качество жизни в целом. В международных и российских публикациях, посвященных влиянию перампанела (ПЕР) на сон, отмечается благоприятное влияние препарата на качество сна, дневную сонливость и архитектуру сна.

**Цель исследования** — оценить влияние препарата перампанел (Файкомпа®) на качество сна и дневную сонливость при его применении в качестве дополнительного противоэпилептического препарата (ПЭП) в терапии эпилепсии у взрослых.

**Материал и методы.** В исследование включено 106 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет с абсолютным преобладанием фокальной эпилепсии (n=96), которым ПЕР назначался в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предшествующей терапии без учета наличия/отсутствия жалоб на инсомнию. Исследование проводилось с апреля 2022 г. по июнь 2023 г. Максимальная длительность наблюдения составила 12 мес. По дизайну исследование было многоцентровым (10 российских клинических центров), наблюдательным. Наблюдение пациентов осуществлялось проспективно, однако с учетом условий реальной клинической практики часть показателей были получены ретроспективно. Проводился анализ качества сна на основании Питтсбургской шкалы инсомнии (в модификации Я.И. Левина), дневной сонливости по шкале Эпворта, уровня тревоги/депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), нежелательных явлений (НЯ), эффективности/переносимости комбинированной терапии эпилепсии после назначения ПЕР исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес терапии, исходя из количества заполненных анкет во время каждого визита в условиях реальной клинической практики.



**Результаты.** К 12 мес наблюдения показатель удержания на комплексной терапии с ПЕР составил 84,9%. Отмена ПЕР была произведена у 15,1% пациентов, по причине развития НЯ — всего у 5,7%. Наиболее частым НЯ было головокружение, которое наблюдалось с частотой выше 10% (n=21), далее по убывающей с одинаковой частотой встречались раздражительность (n=9) и сонливость (n=9). Новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено. Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП уже после первого месяца использования значимо снижало дневную сонливость и повышало качество сна; к 12 мес наблюдения показатель дневной сонливости прогрессивно снизился и достиг нормальных значений, а качество сна улучшилось. Использование ПЕР в составе комплексной терапии привело к значимому снижению исходно повышенного уровня тревоги.

**Заключение.** Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП у взрослых в динамике уже после первого месяца использования значимо повышает качество сна и снижает дневную сонливость независимо от длительности заболевания и последовательности назначения ПЕР. Использование ПЕР в составе комплексной терапии привело к снижению исходно повышенного уровня тревоги с субклинического до нормального.

**Ключевые слова:** эпилепсия; качество сна; нарушения сна; дневная сонливость; противоэпилептические препараты; перампанел.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА, Вагина МА, Василенко АВ, Гогугадзе ТМ, Данилова ТВ, Кирилловских ОН, Ковалева ИЮ, Корнукова ЮА, Лаврик СЮ, Ларина ИВ, Липатова ЛВ, Токарева ЕР, Улитин АВ, Филатова НВ, Ямин МА. Наблюдательное исследование по влиянию препарата перампанел на сон и дневную сонливость у взрослых пациентов с эпилепсией в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):79–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-79-87

### **Observational study of the effect of perampanel on sleep and daytime sleepiness in adult patients with epilepsy in real-life clinical practice**

Vlasov P.N.<sup>1</sup>, Karlov V.A.<sup>1</sup>, Zhidkova I.A.<sup>1</sup>, Vagina M.A.<sup>2</sup>, Vasilenko A.V.<sup>3,4</sup>, Gogugadze T.M.<sup>5</sup>,  
Danilova T.V.<sup>6</sup>, Kirillovskikh O.N.<sup>7,8</sup>, Kovaleva I.Yu.<sup>9</sup>, Kornukova Yu.A.<sup>10</sup>, Lavrik S.Yu.<sup>11</sup>,  
Larina I.V.<sup>3</sup>, Lipatova L.V.<sup>12,13</sup>, Tokareva E.R.<sup>14</sup>, Ulitin A.V.<sup>3</sup>, Filatova N.V.<sup>15</sup>, Yamin M.A.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Consultative and diagnostic clinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; <sup>3</sup>Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>4</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>5</sup>City Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, St. Petersburg; <sup>6</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>7</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Yekaterinburg; <sup>8</sup>Clinical and Diagnostic Medical Center “Alpha-ritm”, Yekaterinburg; <sup>9</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>10</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Epileptology Center, Voronezh; <sup>11</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; <sup>12</sup>Epilepsy Treatment Center, “Ava-Peter” Scandinavia Clinic, St. Petersburg; <sup>13</sup>St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg; <sup>14</sup>City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Sevastopol; <sup>15</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow; <sup>16</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don  
<sup>1</sup>4, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; <sup>2</sup>185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; <sup>3</sup>12, Mayakovskogo St., St. Petersburg 191014, Russia; <sup>4</sup>47, Piskarevsky Pros., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia; <sup>5</sup>9, Obvodnogo kanala Emb., lyt. A, St. Petersburg 191167, Russia; <sup>6</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>7</sup>25, Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia; <sup>8</sup>3, Ukhomskaya St., Yekaterinburg 620043, Russia; <sup>9</sup>1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; <sup>10</sup>151, Moskovskiy Pros., Voronezh 394066, Russia; <sup>11</sup>100, Yubileiniy, Irkutsk 664079, Russia; <sup>12</sup>55a, Liteyniy Pros., lyt. A, St. Petersburg 191014, Russia; <sup>13</sup>72, Kondratyevskiy Pros., lyt. A, St. Petersburg 195271, Russia; <sup>14</sup>19, Admirala Otkryabr'skogo, Sevastopol 299011, Russia; <sup>15</sup>22a, Pokrovka St., Moscow 101000, Russia; <sup>16</sup>29, Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Sleep disorders occur twice as often in epilepsy patients compared to healthy people and have a negative impact on seizure control and general quality of life. International and Russian publications on the effect of perampanel (PER) on sleep emphasise the positive effect of the drug on sleep quality, daytime sleepiness and sleep architecture.

**Objective:** to evaluate the effect of PER (Fycompa®) on sleep quality and daytime sleepiness when used as an adjunct antiepileptic drug (AED) in the treatment of epilepsy in adults.

**Material and methods.** The study included 106 patients aged 18 to 73 years with absolute predominance of focal epilepsy (n=96) who were prescribed PER as an adjunctive AED when previous therapy was insufficient, regardless of whether or not complaints of insomnia were present. The study was conducted from April 2022 to June 2023. The maximum observation period was 12 months. The study was multicentre (10 Russian clinical centres) and designed as an observational study, with patients being monitored prospectively, but some of the indicators were collected retrospectively, taking into account the conditions of real-life clinical practice. We assessed: sleep quality using the Pittsburgh Insomnia Scale (Ya.I. Levin modification), daytime sleepiness according to the Epworth scale, anxiety/depression level (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), adverse events (AEs), efficacy/tolerability of combination therapy with PER for epilepsy at baseline, and after 1, 3, 6 and 12 months of therapy based on the number of completed questionnaires at each visit in the real-life clinical practice.

**Results.** After a follow-up period of 12 months, the retention rate for complex therapy with PER was 84.9%. PER was discontinued in 15.1% of patients and in only 5.7% due to AEs. The most common AE was dizziness, which was observed with a frequency of over 10% (n=21), followed by irritability (n=9) and drowsiness (n=9) with the same frequency. No new, previously undescribed AEs were observed in this study. The use of PER as an additional AED led to a significant reduction in daytime sleepiness and an improvement in sleep quality after the first month of use; by the 12-month follow-up period, the daytime sleepiness index gradually decreased and reached normal levels, and sleep quality improved. The use of PER as part of a complex therapy led to a significant reduction in the initially elevated anxiety level.



**Conclusion.** The use of PER as an additional AED in adults in dynamics significantly improves sleep quality and reduces daytime sleepiness after the first month of use, regardless of the duration of the disease and the order of PER administration. The use of PER as part of a complex therapy led to a decrease in the initially elevated anxiety level from subclinical to normal.

**Keywords:** epilepsy; sleep quality; sleep disturbances; daytime sleepiness; antiepileptic drugs; perampanel.

**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, Vagina MA, Vasilenko AV, Gogvadze TM, Danilova TV, Kirillovskikh ON, Kovaleva IYu, Kornukova YuA, Lavrik SYu, Larina IV, Lipatova LV, Tokareva ER, Ulitin AV, Filatova NV, Yamin MA. Observational study of the effect of perampanel on sleep and daytime sleepiness in adult patients with epilepsy in real-life clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):79–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-79-87

На связь эпилепсии и сна постоянно указывают ведущие эпилептологи и сомнологи [1–3], так как сон является важной составляющей качества жизни (КЖ) пациента [1].

Нарушения сна в два раза чаще встречаются у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми и оказывают пагубное воздействие на контроль приступов и КЖ; чрезмерная дневная сонливость и продолжающаяся бессонница могут только частично объясняться приемом противоэпилептических препаратов (ПЭП); расстройства сна у пациентов с нарушением развития лишь частично обусловлены эпилепсией и энцефалопатией; синдром обструктивного апноэ является наиболее часто встречающимся нарушением сна при эпилепсии как у детей, так и у взрослых (данных по прочим расстройствам сна на настоящий момент недостаточно); лечение сопутствующих нарушений сна у пациентов с эпилепсией может существенно улучшить контроль приступов и КЖ пациентов с эпилепсией – вот далеко не полный перечень вопросов, которые следует принимать во внимание и обсуждать с пациентом, особенно при недостаточном контроле приступов [3].

Перампанел (ПЕР) является высокоэффективным ПЭП широкого спектра действия последнего поколения. ПЕР применяется в качестве дополнительного ПЭП при фокальной ( $\geq 4$  лет) и идиопатической генерализованной ( $\geq 7$  лет) эпилепсии [4–6]. В России ПЕР с успехом используется уже на протяжении 10 лет [6–8]. Как международные, так и российские публикации по влиянию ПЕР на сон и дневную сонливость показывают его благоприятное влияние на качество сна, уменьшение дневной сонливости и архитектуру сна [9–11]. Однако исследование М. Toledo и соавт. [9] лимитировано длительностью (6 мес) и объемом выборки ( $n=72$ ), в связи с чем было предпринято настоящее исследование.

**Цель исследования** – оценка влияния препарата перампанел (Файкомпа®) на дневную сонливость и качество сна при его применении в качестве дополнительного ПЭП в терапии эпилепсии у взрослых.

**Материал и методы.** В исследование включено 106 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет с абсолютным преобладанием фокальной эпилепсии ( $n=96$ ), которым ПЕР назначался в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предшествующей терапии. Максимальная длительность наблюдения составила 12 мес. Исследование проводилось в 10 клинических центрах Российской Федерации с апреля 2022 г. по июнь 2023 г.

Было проведено многоцентровое наблюдательное исследование. В исследование включались пациенты, которым требовалось назначение ПЕР в качестве дополнительной терапии эпилептических приступов. Наблюдение паци-

ентов осуществлялось проспективно, однако, с учетом условий реальной клинической практики, часть показателей были получены ретроспективно. Все пациенты продолжали получать ПЕР в качестве дополнительной терапии эпилепсии в течение всего периода наблюдения. Анализ качества сна, дневной сонливости, уровня тревоги/депрессии, нежелательных явлений (НЯ), эффективности/переносимости комбинированной терапии эпилепсии после назначения ПЕР проводился исходя из количества заполненных анкет во время каждого визита в условиях реальной клинической практики.

Исходно у пациентов были изучены демографические данные, тип приступов и частота приступов в месяц, форма эпилепсии, локализация эпилептического очага, предшествующая и сопутствующая терапия ПЭП. Анализировались дневная сонливость по шкале Эпворта, качество сна на основании Питтсбургской шкалы инсомнии (в модификации Я.И. Левина), оценивался уровень тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

*Питтсбургская шкала инсомнии* в модификации Я.И. Левина [12] представляет собой анкету для оценки по 5-балльной системе субъективных характеристик сна, которая включает следующие характеристики:

- время засыпания – от «мгновенно» (5 баллов) до «очень долго» (1 балл);
- продолжительность сна – от «очень долгий» (5 баллов) до «очень короткий» (1 балл);
- количество ночных пробуждений – от «нет» (5 баллов) до «очень часто» (1 балл);
- качество сна – от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл);
- количество сновидений – от «нет» (5 баллов) до «множественные и тревожные» (1 балл);
- качество утреннего пробуждения – от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл).

Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов; нормой является сумма  $>22$  баллов, при значениях 19–21 балл результат оценивается как пограничный, а показатель  $<19$  баллов свидетельствует о неблагополучии, наличии инсомнии.

*Шкала дневной сонливости Эпворта* [13] представляет собой анкету, в которой оценивается возможность опирающегося уснуть в определенной ситуации по 3-балльной шкале, где 0 – засыпание очень маловероятно, 1 – небольшая вероятность, 2 – умеренная, 3 – высокая вероятность. Возможный ранг оценки варьирует от 0 до 24 баллов (1–6 баллов – сонливость отсутствует, 7–8 баллов – умеренная сонливость, 9–24 балла – аномальная сонливость).

*Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)* — это опросник для самостоятельного заполнения, первоначально разработанный для оценки тревоги и депрессии именно среди пациентов непсихиатрического профиля. HADS включает в себя две подшкалы (HADS-A для оценки тревоги и HADS-D для оценки депрессии), каждая из которых состоит из 7 вопросов с 4 вариантами ответов, оцениваемыми от 0 до 3 баллов. Оценка по шкале HADS: 0–7 баллов — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии); 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия»; ≥11 баллов — «клинически выраженная тревога/депрессия».

Оценка динамики показателей производилась через 1, 3, 6 и 12 мес, исходя из доступных в медицинской документации данных.

*Методы статистического анализа.* Статистическая обработка данных проводилась с использованием описательной статистики: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, медиан и стандартных отклонений. Для анализа распределения категориальных переменных использовался критерий  $\chi^2$ . Изменение среднего числа препаратов в динамике оценивалось с помощью парного t-теста. Изменение таких параметров, как частота приступов, оценка данных опросников качества сна, дневной сонливости,

опросника HADS (оценка тревоги и депрессии), в динамике оценивалось с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Оценка различий между группами с ранним (в качестве первого дополнительного ПЭП) назначением препарата ПЕР и остальными пациентами, получающими ПЕР, проводилась с помощью t-теста для независимых переменных. Данные приведены в виде средних величин (М) с соответствующим стандартным отклонением (SD), медианой (Me), минимумом (min) и максимумом (max). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В табл. 1 представлены суммарные данные по всей группе пациентов.

**Качество сна.** Все пациенты во время регулярных визитов для оценки качества сна проходили тестирование по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина).

Как следует из рис. 1, оценка по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина) на исходном уровне выявила нарушение качества сна, однако уже после 3 мес терапии, в состав которой входил ПЕР, качество сна имело пограничные значения, значимо повышалось от визита к визиту ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона), и к концу периода наблюдения (12 мес) прирост показателя достиг 5 баллов, а качество сна практически нормализовалось.

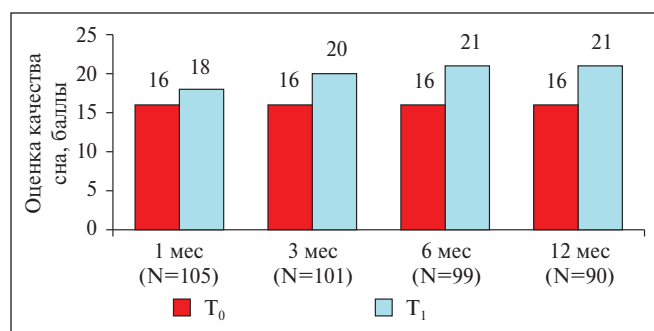
Таблица 1. *Исходные клинико-демографические характеристики пациентов (n=106)*  
Table 1. *Baseline clinical and demographic characteristics of patients (n=106)*

Показатель	Значение	Показатель	Значение
<i>Демографические данные</i>		Противоэпилептическая терапия до назначения ПЕР, n (%):	
Пол, женский/мужской, n (%)	48 (45,3) / 58 (54,7)	1 препарат	51 (48,1)
Возраст, годы, Me (min–max)	37,6 (18–73)	2 препарата	37 (34,9)
Масса тела, кг, Me (min–max)	77 (45–180)	3 препарата	17 (16)
Длительность заболевания, годы, Me (min–max)	13,4 (1,5–50)	одновременное назначение исходного ПЭП и ПЕР	1 (0,9)
Частота приступов в месяц	5	Сопутствующие ПЭП*:	
Дневная сонливость, Me (min–max)	7 (0–22)	вальпроат	49
Качество сна, Me (min–max)	16 (6–26)	леветирацетам	41
Тревога по опроснику HADS, Me (min–max)	9 (0–21)	окскарбазепин	22
Депрессия по опроснику HADS, Me (min–max)	7 (0–19)	ламотриджин	17
<i>Данные по заболеванию и лечению</i>		топирамат	12
Форма эпилепсии, n (%):		лакосамид	11
фокальная эпилепсия	96 (90,6)	карбамазепин	9
ИГЭ	5 (4,7)	фенобарбитал	6
неуточненная эпилепсия	3 (2,8)	прегабалин	2
сочетание генерализованной и фокальной форм	2 (1,9)	Количество предшествующих схем терапии, n (%):	
По этиологии (факторам риска), n (%):		0**	1 (0,9)
структурная	64 (60,4)	1	31 (29,2)
неизвестная (неуточненная)	36 (34)	2	21 (19,8)
иммунная	1 (0,9)	3	24 (22,6)
ИГЭ	5 (4,7)	4	18 (17,0)
		5	8 (7,5)
		≥6	3 (2,9)
		Назначение ПЕР, n (%):	
		в качестве первого дополнительного ПЭП	35 (33,0)
		на более позднем этапе	71 (67,0)
		Число пациентов через 12 мес исследования, n (%)	
		90 (84,9)	

**Примечание.** ИГЭ — идиопатическая генерализованная эпилепсия. \* — допускалось одновременное применение нескольких ПЭП; \*\* — одновременное назначение исходного ПЭП и ПЕР.

**Дневная сонливость.** По показателю дневной сонливости на фоне применения ПЕР в составе комплексной терапии исходная умеренная сонливость через 3 мес терапии полностью регрессировала, продолжала снижаться через 6 и 12 мес, и к концу исследования показатель дневной сонливости значительно снизился на 2 балла ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона), что соответствует нормальным показателям сна (рис. 2).

**Уровень тревоги и депрессии.** Как следует из рис. 3, уровень депрессии по шкале HADS не достигал субклини-

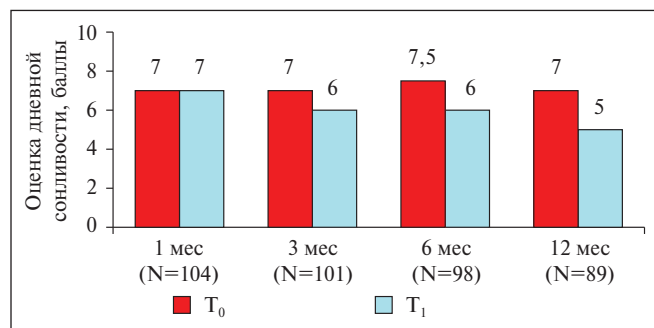


**Рис. 1.** Оценка показателей качества сна по Питтсбургской шкале инсомнии (в модификации Я.И. Левина) в динамике по всей группе наблюдения, средний балл ( $\geq 22$  баллов — сон нормальный; 19–21 балл — пограничные значения;  $< 19$  баллов — сон нарушен).

Здесь и на рис. 2, 3: N — количество заполненных анкет по данному показателю; T<sub>0</sub> — исходный визит; T<sub>1</sub> — визит в конце соответствующего периода (1, 3, 6, 12 мес); различия статистически значимы ( $p<0,001$ , критерий Вилкоксона)

**Fig. 1.** Evaluation of sleep quality indicators according to the Pittsburgh Insomnia Scale (Ya.I. Levin modification) over time for the entire observation group, average score ( $\geq 22$  points — normal sleep; 19–21 points — borderline values;  $< 19$  points — disturbed sleep).

Here and in Fig. 2, 3: N — number of completed questionnaires for this indicator; T<sub>0</sub> — initial visit; T<sub>1</sub> — visit at the end of the corresponding period (1, 3, 6, 12 months); the differences are statistically significant ( $p<0.001$ , Wilcoxon)



**Рис. 2.** Показатели дневной сонливости в динамике по всей группе наблюдения, средний балл (1–6 баллов — нормальный сон; 7–8 баллов — умеренная сонливость; 9–24 балла — аномальная сонливость)

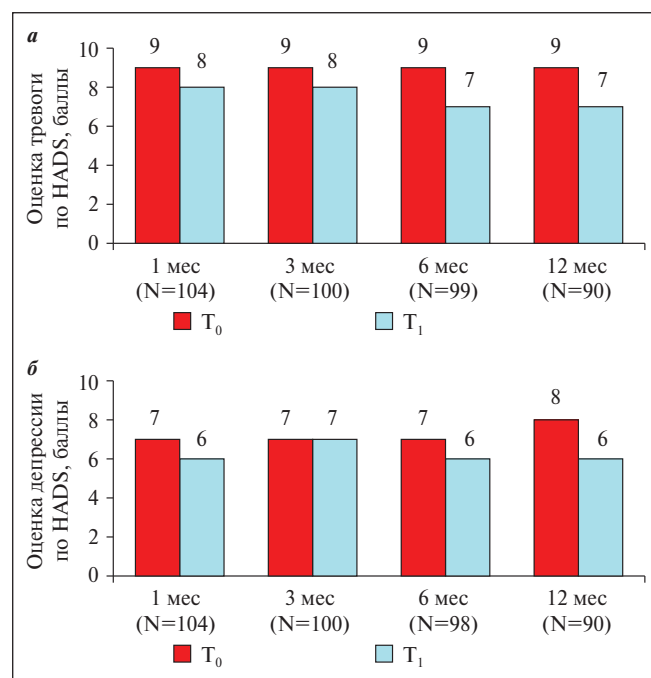
**Fig. 2.** Indicators of daytime sleepiness over time for the entire observation group, mean score (1–6 points — normal sleep; 7–8 points — moderate sleepiness; 9–24 points — abnormal sleepiness)

ческих значений, а показатель тревоги снижался с уровня субклинически выраженной (исходно, через 1 и 3 мес терапии) до нормальных показателей к 6-му и 12-му месяцам наблюдения. Соответственно данные показатели не влияли на дневную сонливость и качество сна.

**Эффективность комплексной терапии ПЕР в отношении приступов.** Соотношение числа респондеров, пациентов, достигших свободы от приступов, пациентов с недостаточным эффектом и пациентов с усугублением состояния при проведении комплексной терапии, включая ПЕР, представлено на рис. 4.

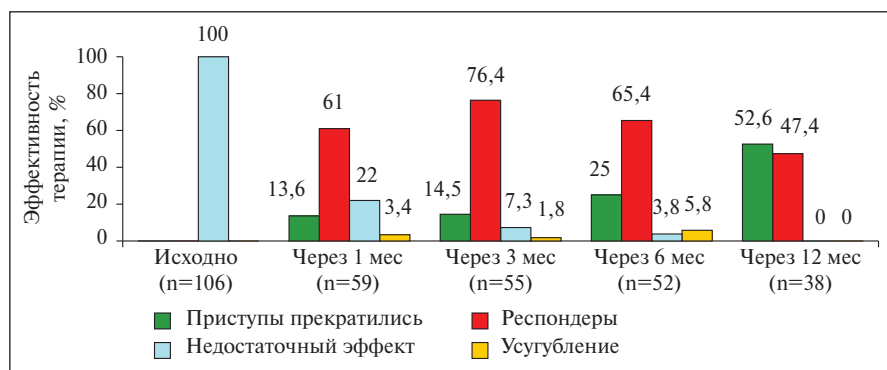
К 12 мес наблюдения отмена ПЕР была произведена всего у 16 (15,1%) пациентов; отмена по причине развития НЯ была произведена у 6 (5,7%) пациентов, а показатель удержания составил 84,9%.

Медикаментозной ремиссии к 12 мес наблюдения удалось добиться в 52,6% случаев (см. рис. 4), и 47,4% оказались респондерами (т.е. пациентами, у которых частота приступов снизилась по сравнению с исходным визитом). Однако уже после первого месяца наблюдения терапия оказалась эффективной в 74,6% случаев (отсутствие всех типов приступов у 13,6%, респондерами оказались 61%); через 3 мес терапии у 14,5% приступы прекратились и у 76,4% их частота снизилась по сравнению с исходным визитом; через 6 мес приступы не регистрировались у 25% и респондерами оказались 65,4% пациентов.



**Рис. 3.** Уровень тревоги (а) и депрессии (б) по опроснику HADS в динамике (0–7 баллов — «норма», отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 баллов — «субклинически выраженная тревога/депрессия»;  $\geq 11$  баллов — «клинически выраженная тревога/депрессия»)

**Fig. 3.** Level of anxiety (a) and depression (b) according to the HADS questionnaire over time (0–7 points — “normal”, no significant symptoms of anxiety/depression; 8–10 points — “subclinical anxiety/depression”;  $\geq 11$  points — “clinical anxiety/depression”)



**Рис. 4.** Эффективность терапии в динамике, %.

Анализ эффективности проводился исходя из количества заполненных во время каждого визита анкет по этому показателю. Основное внимание исследователи уделяли показателям сна и дневной сонливости (эти данные, вероятно, можно экстраполировать на всю исследованную популяцию, ввиду того что пациенты продолжали принимать ПЕР)

**Fig. 4.** Efficacy of therapy over time, %.

Efficacy was analysed based on the number of questionnaires completed for this indicator at each visit. The researchers focussed on measures of sleep and daytime sleepiness (these data can probably be extrapolated to the whole study population as patients continued to take PER)

**Переносимость терапии.** К концу исследования (12 мес) отмена по причине развития НЯ была произведена у 6 (5,7%) пациентов. Спектр НЯ представлен в табл. 2.

Как следует из табл. 2, только такое НЯ, как головокружение, наблюдалось с частотой выше 10% и встретилось в 21 случае. Все остальные НЯ были редкими, наблюдались на этапе титрации препарата и в последующем регрессировали.

Отмена ПЕР по причине НЯ произошла у шести пациентов: два случая головокружения (один — на 3-м месяце, один — на 12-м месяце); один случай — раздражительность на

Таблица 2. Структура НЯ (n=41; 38,7% от общего числа пациентов n=106)  
Table 2. Structure of AEs (41 out of a total of 106 patients; 38,7%)

НЯ	Число НЯ
Головокружение	21
Сонливость	9
Раздражительность	9
Слабость, утомляемость	8
Беспокойство	5
Нарушение аппетита	3
Нарушение координации	2
Ригидность мышления, заикленность на мелочах	2
Агрессивность при повышении дозы до 8 мг	1

**Примечание.** У некоторых пациентов наблюдалось сочетание НЯ.

6-м месяце; один случай — дрожь в руках на 12-м месяце, один случай — сонливость на 12-м месяце и один случай — шаткость походки на 12-м месяце.

Связь НЯ с приемом ПЕР отражена в табл. 3.

**Раннее и позднее назначение ПЕР в составе комплексной терапии.** Отдельно был предпринят анализ эффективности, переносимости, уровня тревоги/депрессии, дневной сонливости, качества сна у пациентов при раннем назначении ПЕР (первая дополнительная терапия ПЕР; n=35) и при назначении на более позднем этапе (ПЕР использовался при неудаче двух последовательных курсов монотерапии либо при его добавлении в комбинированную терапию; n=71). При анализе этих двух групп пациентов оказалось, что ПЕР назначался в первой подгруппе значительно раньше, при средней длительности заболевания 5,7 года (медиана — 4 года) в сравнении с 17,2 года (медиана — 5 лет) во второй подгруппе (p<0,001). Также в первой подгруппе

(n=35) ПЕР значимо чаще добавлялся к одному ПЭП (медиана — 1) в сравнении со второй подгруппой (n=71; медиана — 2; p<0,001, U-тест Манна-Уитни), что вполне объяснимо. Эффективность по показателю отсутствия приступов, числу респондеров оказалась выше в подгруппе с ранним назначением ПЕР, однако данные показатели не достигали уровня статистической значимости (p>0,05).

Дальнейший анализ показал (табл. 4) отсутствие значимого влияния длительности заболевания при применении ПЕР в составе дополнительной терапии в подгруппах (n=35 и n=71) на дневную сонливость, качество сна, уровень тревоги и депрессии: качество сна при его применении значимо возрастало, а дневная сонливость снижалась. Можно сделать вывод, что ПЕР значимо улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

**Обсуждение.** В исследование включались взрослые пациенты при отсутствии контроля, получающие предшествующую моно-/политерапию, без учета наличия/отсутствия жалоб на инсомнию. В выборке абсолютно преобладали пациенты с фокальной эпилепсией: средний возраст составил 37,6 года (от 18 до 73 лет), при длительности заболевания 13,4 года (от 1,5 до 50 лет); высокой частоте эпилептических приступов (Me = 5) в месяц; исходной субклинической выраженностью тревоги (Me = 9 баллов по шкале HADS) и нормальными значениями по показателю «депрессия» (Me = 7); умеренной дневной сонливостью (Me = 7) и приемлемым качеством сна (Me = 16 баллов); преимущественно со структурной (60,4%) эпилепсией и эпилепсией неизвестной этиологии (34%). Практически в половине случаев (n=51; 48,1%) ПЕР назначался в дополнение к одному, в 39 (34,9%) — к двум исходным препаратам. При этом приблизительно у 3/4 пациентов количество предшествующих схем терапии не превышало четырех, а основными ПЭП



являлись вальпроаты, леветирацетам, окскарбазепин и ламотридин. Важно отметить, что у  $\frac{1}{3}$  пациентов ( $n=35$ ; 33%) ПЕР был применен в качестве единственного дополнительного ПЭП, а одному пациенту сразу была назначена двойная терапия с применением ПЕР.

Основной задачей исследования являлась оценка в динамике качества сна и дневной сонливости при введении ПЕР в состав противосудорожной терапии. ПЕР продемонстрировал значимое снижение дневной сонливости начиная с 1-го месяца ( $p=0,037$ , критерий Вилкоксона) с более высоким уровнем значимости через 3 и 6 мес комбинированной терапии ( $p \leq 0,001$ , критерий Вилкоксона) и постепенным неуклонным улучшением данного показателя к концу периода наблюдения (12 мес). Качество сна изначально было недостаточным, однако оно значительно повышалось уже начиная с 1-го месяца терапии и достигало практически приемлемых показателей с 3-го месяца терапии ПЕР ( $p \leq 0,001$ , критерий Вилкоксона).

Оценка уровня тревоги и депрессии у пациентов свидетельствовала об отсутствии исходной депрессии ( $Me=7$ ) у всех пациентов группы наблюдения и последующем значимом ( $p \leq 0,001$ , критерий Вилкоксона) снижении данного показателя по опроснику HADS. Уровень тревоги с исходно субклинически выраженной ( $Me=9$ ) уже через 1 мес нормализовался ( $p \leq 0,001$ , критерий Вилкоксона) и в дальнейшем неуклонно снижался через 3, 6 и 12 мес терапии ( $p \leq 0,001$ , критерий Вилкоксона).

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии ПЕР в составе комплексной терапии взрослых пациентов при недостаточной эффективности нескольких исходных схем ПЭП на качество сна, показатели дневной сонливости, уровень тревоги и депрессии. Ранее М. Toledo и соавт. [9] показали отсутствие влияния ПЕР в составе комплексной терапии при фармакорезистентной эпилепсии ( $n=72$ ) на качество сна и значимое снижение показателя дневной сонливости через 6 мес применения ПЕР, что полностью подтверждается результатами настоящего исследования на более объемной выборке, превышающей испанскую более чем на  $\frac{1}{3}$  [9]. В исследовании М. Fernandes и соавт. [14] было показано, что ПЕР может оказывать положительное влияние не только на сон, но и на весь цикл «сон-бодрствование» и снижать дневную сонливость. Формально проведенное настоящее исследование с выборкой более 100 пациентов соответствует уровню доказательности 2a [3], однако имеются определенные недостатки: частота приступов отражалась в анкетах исследователями в реальной клинической практике не всегда, хотя через 12 мес удержание на терапии составило 84,9%, что указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость ПЕР.

ПЕР в составе комплексной терапии отменен всего у 16 (15,1%) пациентов по разным причинам, в шести случаях (5,7%) — вследствие непереносимых НЯ. Таким образом, показатель удержания через 12 мес терапии составил 84,9%, что несколько выше, чем в более раннем исследовании, проведенном в Российской Федерации [8]. Мы связываем это с более ранним назначением ПЕР врачами. Так, 33% пациентов ( $n=35$ ) ПЕР назначался в качестве второго или третьего дополнительного ПЭП.

Анализ влияния ранней/поздней дополнительной терапии ПЕР показал отсутствие значимого влияния длительности заболевания на дневную сонливость, качество

сна, уровень тревоги и депрессии: качество сна значительно возрастало, а дневная сонливость снижалась в обеих группах пациентов. Следовательно, ПЕР достоверно улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

Таблица 3. Связь НЯ с приемом препарата  
Table 3. Relationship between AEs and medication

Событие	Связь с препаратом да возможно/нет вероятно
Общая слабость в течение 1-го месяца приема ПЕР и параллельного увеличения дозы вальпроевой кислоты	1
Ощущение 3D-изображения	1
Раздражительность	2
Снижение аппетита легкой степени. Характерологические особенности: упрямство, ригидность мышления, заиканность на мелочах	1
Беспокойство	4
Головокружение	4
Легкое головокружение	1
Нарушение аппетита	2
Сонливость	4
Утомляемость	7
В начале терапии — головокружение, при дозе 6 мг — тревога, паника; через 2 нед симптомы полностью регрессировали	1
Агрессивность при повышении дозы до 8 мг	1
Беспокойство	1
Головокружение	14
Дрожь в руках	1
Раздражительность	7
Сонливость	5
Шаткая походка	1
Нарушение координации легкое; нарушение речи легкое; снижение зрения легкое	1
Головокружение	1
Ригидность мышления, заиканность на мелочах	1

**Примечание.** НЯ, не связанные с приемом ПЕР, отмечены пациентом и врачом до назначения ПЕР.

Таблица 4. Динамика дневной сонливости и качества сна у пациентов, получавших ПЕР в разных линиях терапии  
Table 4. Dynamics of daytime sleepiness and sleep quality in patients receiving PER in different treatment lines

Показатель, срок наблюдения	Первая линия дополнительной терапии		Более поздние линии	
	число пациентов	Ме	число пациентов	Ме
Исходный визит:				
дневная сонливость	35	7	70	8
качество сна	35	17	71	16
1 мес:				
дневная сонливость	35	7	69	8
качество сна	35	18	70	18
3 мес:				
дневная сонливость	35	6	65	6
качество сна	35	20	66	20
6 мес:				
дневная сонливость	35	5	64	6
качество сна	35	21	64	21
12 мес:				
дневная сонливость	34	5	56	5
качество сна	34	21	56	22

Наиболее частым НЯ было головокружение, которое наблюдалось с частотой выше 10% (n=21), далее по убывающей с одинаковой частотой встречались раздражительность (n=9) и сонливость (n=9). Все остальные НЯ были редкими, наблюдались на этапе титрации препарата и в последующем регрессировали. Отмена ПЕР по причине НЯ была произведена у шести пациентов, что составляет значительно меньший процент отмены по сравнению с другими исследованиями [5, 8]. Никаких новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено.

Представленное исследование также показало значимое положительное влияние комплексной терапии на уровень тревоги и депрессии начиная уже с первого месяца ее использования, что позволяет сделать вывод о влиянии ПЕР при комбинированном назначении у взрослых не только на качество сна и дневную сонливость, но и на уровень тревоги, что, вероятно, обусловлено более эффективным контролем эпилептических приступов.

**Заключение.** ПЕР в составе комплексной терапии эпилепсии у взрослых подтвердил высокую эффективность

и хорошую переносимость: к 12 мес наблюдения показатель удержания на терапии составил 84,9%. При этом наивысший эффект был достигнут при применении ПЕР в качестве препарата ранней дополнительной терапии.

ПЕР продемонстрировал приемлемый профиль безопасности: отмена ПЕР по причине непереносимых НЯ осуществлялась всего в 5,7% случаев (у шести человек из общей выборки пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата). Как правило, НЯ, преимущественно головокружение, сонливость, раздражительность, регистрировались на этапе титрации и требовали более медленного введения препарата. При этом новых, не описанных ранее НЯ в настоящем исследовании не выявлено. Врачам следует обращать внимание пациентов на прием ПЕР строго перед сном, так как нередко ПЕР принимается вместе с вечерней дозой ПЭП и может вызывать НЯ, которые нивелируются приемом непосредственно перед сном.

Применение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП в терапии эпилепсии у взрослых в динамике уже после первого месяца использования значимо снижает дневную сонливость и повышает качество сна. При применении ПЕР на протяжении 12 мес показатель дневной сонливости прогрессивно снижается и достигает нормальных значений, а качество сна возрастает.

Треть пациентов получили ПЕР в качестве первой дополнительной терапии, и при сравнении с группой пациентов, получавших ПЕР на более позднем этапе, оказалось, что ПЕР значимо улучшает качество сна и снижает дневную сонливость уже с первого месяца его применения в составе комплексной терапии независимо от длительности заболевания и последовательности его назначения.

Использование ПЕР в составе комплексной терапии эпилепсии приводит к значимому снижению исходно повышенного уровня тревоги (с субклинического до нормального), что, вероятно, обусловлено высокой эффективностью комплексной терапии и хорошей переносимостью ПЕР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд. Москва: Бино; 2019. 896 с.  
[Karlova VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Binom; 2019. 896 p. (In Russ.)].

2. Левин ЯИ, Тарасов БА. Эпилепсия и сон. В кн.: Эпилепсия. Санкт-Петербург; 2010. С. 565-84.  
[Levin YaI, Tarasov BA. *Epilepsy and sleep*. In: *Epilepsiya* [Epilepsy]. St. Petersburg; 2010. P. 565-84 (In Russ.)].

3. Van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev*. 2011 Dec;15(6):357-68. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.002. Epub 2011 Mar 24.

4. Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) ЛП-№(000644)-(ПГ-РУ) от 24.03.2022. [General characteristics of the drug Fycompa® (perampanel) LP-No. (000644)-(RG-RU) dated 03/24/2022 (In Russ.)].

5. Villanueva V, D'Souza W, Goji H, et al; PERMIT pooled analysis participants. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1957-77. doi: 10.1007/s00415-021-10751-y. Epub 2021 Aug 24.

6. Рахманина ОА, Волков ИВ, Волкова ОК и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(2):8-20. doi: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20 [Rakhmanina OA, Volkov IV, Volkova OK, et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(2):8-20. doi: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20 (In Russ.)].
7. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;1(5):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17 [Karlov VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;1(5):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17 (In Russ.)].
8. Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):47-55. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55 [Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):47-55. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55 (In Russ.)].
9. Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Miro-Llado J, et al. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2016 Oct;63:57-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.08.004. Epub 2016 Aug 24.
10. Rocamora R, Alvarez I, Chavarria B, Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*. 2020 Feb 10;76:137-42. doi: 10.1016/j.seizure.2020.01.021
11. Филин АА, Тардов МВ, Кунельская НЛ, Власов ПН. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):49-53. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53 [Filin AA, Tardov MV, Kunelskaya NL, Vlasov PN. The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):49-53. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53 (In Russ.)].
12. Левин ЯИ, Елигулашвили ТС, Посохов СИ и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована. В кн.: Александровский ЮА, Вейн АМ. Расстройства сна. Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство; 1995. С. 56-61. [Levin YaI, Eligulashvili TS, Posokhov SI, et al. Pharmacotherapy of insomnia: the role of imovan. In: Aleksandrovsky YuA, Veyn AM. *Rasstroystva sna* [Sleep disorders]. St. Petersburg: Medical Information Agency; 1995. P. 56-61 (In Russ.)].
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
14. Fernandes M, Lupo C, Spanetta M, et al. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy. *Neurol Sci*. 2023 Apr;44(4):1361-8. doi: 10.1007/s10072-022-06536-4. Epub 2022 Dec 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2024/03.06.2024/04.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эйсай». 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.

The article is sponsored by Eisai. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors.

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>  
 Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>  
 Жидкова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>  
 Вагина М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>  
 Василенко А.В. <https://orcid.org/0000-0003-0190-3335>  
 Гогугдзе Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>  
 Данилова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>  
 Кирилловских О.Н. <https://orcid.org/0009-00076399-0450>  
 Ковалева И.Ю. <https://orcid.org/0009-0004-4920-5776>  
 Корнукова Ю.А. <https://orcid.org/0009-0005-9762-8711>  
 Лаврик С.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3125-0486>  
 Ларина И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>  
 Липатова Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>  
 Токарева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5221-097X>  
 Улитин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>  
 Филатова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-1320-9615>  
 Ямин М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

# Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ



Парфенов В.А.

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

Лечение острой неспецифической боли в спине (ОНБС) — одна из актуальных проблем современной медицины, так как ОНБС представляет собой одну из наиболее частых причин временной нетрудоспособности населения. В качестве лекарственных средств при ОНБС используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), среди которых в клинической практике часто применяется препарат Налгезин® форте (напроксен 550 мг).

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности препарата Налгезин® форте у пациентов с ОНБС.

**Материал и методы.** В наблюдательном исследовании «Налгезин® форте (напроксен) в реальной клинической практике: терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью» приняли участие 12 434 пациента (46,51% мужчин, 53,49% женщин; средний возраст пациентов —  $47,3 \pm 13,8$  года) с ОНБС. В структуре боли в спине преобладала боль в поясничной области (люмбалгия — 25,5%, люмбоишиалгия — 26,28%) и шейной области (цервикалгия — 33,03%), реже боль локализовалась в грудном отделе (торакалгия — 15,18%). Оценивались интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), показатели русскоязычной версии Кильского опросника, длительность терапии препаратом Налгезин® форте, удовлетворенность терапией и переносимость лечения. Пациенты были информированы о доброкачественном характере ОНБС, для уменьшения боли принимали препарат Налгезин® форте 550 мг 1–3 раза в день; препарат отменяли, если боль проходила или существенно уменьшалась.

**Результаты.** Большинство (75,9%) пациентов получали препарат Налгезин® форте в дозе 550 мг 2 раза в сутки, 14,3% — 550 мг 1 раз в сутки и 9,8% — 550 мг 3 раза в сутки. Длительность терапии у большинства (80,03%) пациентов была в пределах 6–14 дней, при этом более чем у трети пациентов (37,2%) она не превышала 1 нед. На фоне лечения средняя интенсивность боли уменьшилась с  $6,6 \pm 1,60$  до  $1,82 \pm 1,32$  балла по ЦРШ ( $p < 0,001$ ), доля пациентов с исходной невыносимой болью снизилась с 2,79 до 0,28%, с сильной болью — с 27,16 до 1,10%, с умеренной болью — с 60,42 до 2,82%, а доля пациентов со слабой болью возросла с 9,63 до 95,8% ( $p < 0,001$ ). Большинство врачей (91,7%) были удовлетворены результатами лечения, большинство пациентов (94,5%) и врачей (95,7%) — переносимостью лечения. Пациентам с высоким и средним риском хронизации боли по Кильскому опроснику потребовалась более длительная терапия, чем пациентам с низким риском хронизации ( $p = 0,002$ ). Отмечена низкая частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме препарата Налгезин® форте; серьезных НЯ не зарегистрировано.

**Заключение.** Отмечены благоприятные терапевтические исходы ОНБС, эффективность и безопасность приема препарата Налгезин® форте при ОНБС различной локализации.

**Ключевые слова:** острая неспецифическая боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; напроксен; Налгезин® форте; Кильский опросник.

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**Для ссылки:** Парфенов В.А. Терапевтические исходы у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью, по данным наблюдательного исследования ФОРТЕ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):88–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-88-95

*Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE (ФОРТЕ) observational study  
Parfenov V.A.*

Department of Nervous System 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

Treatment of acute non-specific back pain (ANSBP) is one of the current issues of modern medicine, as ANSBP is one of the most common causes of temporary disability in the population. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used in ANSBP, with the drug Nalgesin® forte (naproxen 550 mg) being widely used in clinical practice.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of the drug Nalgesin® forte in patients with ANSBP.



**Material and methods.** The observational study “Nalgesin® forte (naproxen) in real-life clinical practice: treatment outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain” included 12,434 patients (46.51% men, 53.49% women; mean age of patients – 47.3±13.8 years) with ANSBP. Pain in the lumbar region and in the neck prevailed (lumbodinia – 25.5%, lumboischialgia – 26.28%, cervicgia – 33.03%), less frequently the pain was localized in the thoracic region (thoracalgia – 15.18%). We assessed pain intensity using numeric rating scale (NRS), indicators of the Russian version of the Kiel questionnaire, duration of therapy with Nalgesin® forte, satisfaction with the therapy and tolerability of the treatment. The patients were informed about the benign nature of the ANSBP and took the medication Nalgesin® forte 550 mg 1–3 times a day for pain relief; the medication was discontinued when the pain resolved or decreased significantly.

**Results.** The majority (75.9%) of patients received Nalgesin® forte at a dose of 550 mg twice daily, 14.3% – 550 mg once daily and 9.8% – 550 mg three times daily. The duration of therapy was 6–14 days in the majority (80.03%) of patients, while it did not exceed 1 week in more than one third of patients (37.2%). During treatment, the average pain intensity decreased from 6.6±1.60 to 1.82±1.32 points according to the NRS ( $p<0.001$ ), the proportion of patients with initially unbearable pain decreased from 2.79 to 0.28%, with severe pain – from 27.16 to 1.10%, with moderate pain – from 60.42 to 2.82%, and the proportion of patients with mild pain increased from 9.63 to 95.8% ( $p<0.001$ ). Most physicians (91.7%) were satisfied with the treatment results, and most patients (94.5%) and physicians (95.7%) were satisfied with the tolerability of the treatment. Patients with a high and medium risk of chronic pain according to the Kiel questionnaire required longer treatment than patients with a low risk of chronic pain ( $p=0.002$ ). A low incidence of adverse events (AEs) was observed when taking Nalgesin® forte; no serious AEs were recorded.

**Conclusion.** Favourable therapeutic outcomes in ANSBP, efficacy and safety of the drug Nalgesin® forte in ANSBP of different localisations were noted.

**Keywords:** acute non-specific back pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; naproxen; Nalgesin® forte; Kiel questionnaire.

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**For reference:** Parfenov VA. Therapeutic outcomes in patients with acute non-specific (musculoskeletal) pain according to the FORTE (ФОПТЕ) observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):88–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-88-95

Лечение острой боли в спине представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины, потому что боль в спине занимает первое место среди неинфекционных заболеваний по показателю, который отражает количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1, 2]. Боль в спине наиболее часто локализуется в поясничной области (люмбалгия), в поясничной области и ноге (люмбоишиалгия), в шейной области (цервикалгия) и реже в грудной области (торакалгия). В большинстве случаев (90%) боль в спине имеет неспецифическое происхождение (острая неспецифическая боль в спине – ОНБС) и может быть вызвана поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, мышц (миофасциальный синдром), а также грыжей межпозвоночного диска с компрессией спинномозгового корешка и без таковой [3–5]. Обследование пациента с болью в спине направлено на исключение специфических причин (переломы, онкологические процессы, воспалительные и другие заболевания), которые встречаются у небольшой части пациентов (1–2%), обращающихся к врачу с болью в спине [6].

Лечение ОНБС включает информирование пациента о доброкачественном характере и высокой вероятности быстрого разрешения заболевания, целесообразности сохранения двигательной активности и избегания постельного режима [6–12]. Часто боль в спине сопровождается воспалительным компонентом. Соответственно, уменьшение воспаления благоприятно влияет на лечение острых болевых состояний. Было продемонстрировано, что эффективное лечение острой боли повышает как удовлетворенность пациентов, так и результаты лечения, а также снижает риск развития хронической боли [13]. Для уменьшения воспаления и неспецифической боли в спине рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в терапевтических дозах и относительно корот-

ким курсом [7–11, 14]. НПВП эффективнее, чем плацебо, купируют как острую, так и хроническую неспецифическую боль в спине [15, 16]. Различные НПВП близки между собой в отношении эффективности при ОНБС, поэтому выбор препарата из этой группы во многом основывается на индивидуальной переносимости, наличии сочетанных заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта, при которых повышен риск осложнений, связанных с применением НПВП [15–17].

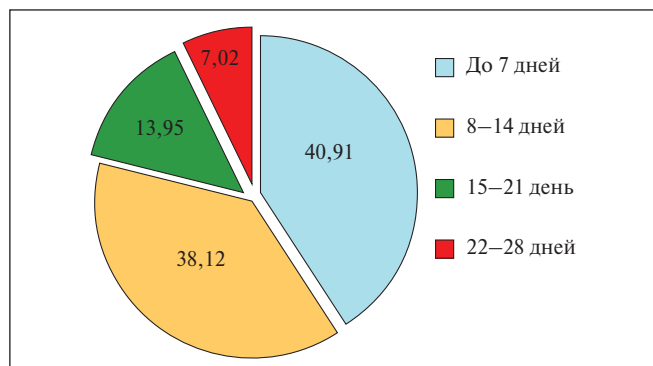
Одним из эффективных и наиболее безопасных НПВП, в течение длительного времени широко используемым в разных странах при скелетно-мышечной боли, является напроксен [18]. В нашей стране при ОНБС часто применяется препарат Налгезин® форте, содержащий напроксен в дозе 550 мг.

**Цель исследования** – оценка динамики интенсивности острой боли, переносимости и приверженности при применении в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии НПВП напроксена (Налгезин® форте) у пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью: цервикалгией, торакалгией, люмбалгией и люмбоишиалгией.

**Материал и методы.** Проведение наблюдательного исследования было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (08.07.2022, протокол №12).

**Критерии включения** в наблюдательное исследование: возраст пациентов от 18 до 79 лет; острая неспецифическая боль в шее (цервикалгия), грудном отделе (торакалгия), поясничном отделе (люмбалгия, люмбоишиалгия); прием препарата Налгезин® форте в дозах и по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению; письменное согласие пациента на участие в наблюдательном исследовании.

**Критерии не включения:** возраст моложе 18 лет, а также 80 лет и старше; наличие противопоказаний к приему препарата Налгезин® форте, таких как гиперчувствительность к напроксену; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе); период после проведения аортокоронарного шунтирования; эро-



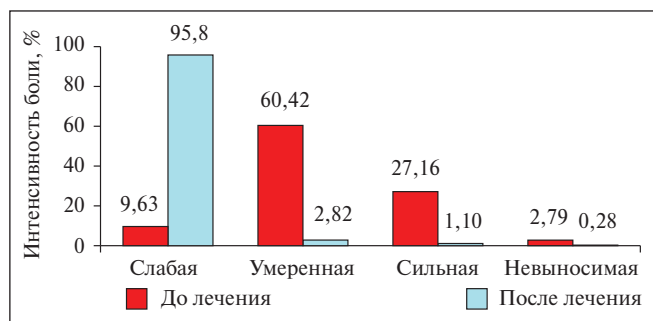
**Рис. 1.** Продолжительность боли у пациентов до начала лечения, %

**Fig. 1.** Duration of pain in patients before treatment, %

Таблица 1. Длительность лечения препаратом Налгезин® форте

Table 1. Duration of treatment with Nalgesin® forte

Длительность терапии, дни	Число пациентов, n (%)
<5	1023 (8,23)
6–7	3610 (29,03)
8–14	6341 (51,00)
15–21	1207 (9,71)
22–28	215 (1,72)
>28	38 (0,31)
Всего	12 434 (100,00)



**Рис. 2.** Интенсивность боли у пациентов до и после лечения по ЦРШ, %

**Fig. 2.** Intensity of pain in patients before and after treatment according to NRS, %

живно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; беременность, мероприятия по планированию беременности, период грудного вскармливания; онкологическое заболевание (подозрение, подтвержденный диагноз, заболевание в анамнезе); участие в других исследованиях.

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивались продолжительность боли; интенсивность боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ); количество баллов у пациентов с болью в спине по Кильскому опроснику [The Subgroups for Targeted Treatment (STaRT) Back Screening Tool]: общий балл (все 9 вопросов) и балл по субшкале (вопросы 5–9) [19]; режим дозирования препарата Налгезин® форте; длительность его применения; жалобы в динамике. Выполнялись оценка удовлетворенности терапией врача; оценка удовлетворенности терапией пациента и приверженности пациента; сбор и обработка информации в случае нежелательных явлений (НЯ).

Для оценки статистической значимости различий использованы критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Стьюдента, критерий  $\chi^2$  при наличии четырехпольных таблиц. При анализе зависимостей (корреляция) оценивалась сила связи между двумя переменными с помощью коэффициента корреляции Спирмена при нелинейных связях как для количественных, так и для порядковых признаков, а также с помощью коэффициента корреляции Пирсона для количественных признаков, обладающих признаками нормального распределения. Для статистического анализа использованы пакеты прикладных программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0).

В исследовании приняли участие 12 434 пациента (46,51% мужчин, 53,49% женщин, средний возраст пациентов –  $47,3 \pm 13,8$  года) с ОНБС. В структуре боли в спине преобладает боль в поясничной области (люмбалгия – 25,5%, люмбоишиалгия – 26,28%) и шейной области (цервикалгия – 33,03%), реже боль локализовалась в грудном отделе (торакалгия – 15,18%). Преобладали пациенты с длительностью боли до 14 дней, реже встречались пациенты с болью свыше 14 дней (рис. 1).

С пациентами были проведены образовательные беседы о доброкачественном характере боли, высокой вероятности быстрого снижения ее интенсивности и разрешения заболевания. Пациенты были проинформированы о необходимости избегания неадекватных физических нагрузок, неудобных статических положений. Для уменьшения боли пациенты получали НПВП – напроксен 550 мг (Налгезин® форте) 1–3 раза в день, доза препарата (550–1650 мг/сут) была подобрана лечащим врачом индивидуально. Препарат отменяли, если боль проходила или существенно уменьшалась.

Все пациенты получали препарат Налгезин® форте, при этом большинство (9436 пациентов; 75,9%) — в дозе 550 мг 2 раза в сутки, реже (1777 пациентов; 14,3%) — 550 мг 1 раз в сутки и еще реже (1221 пациентов; 9,8%) — 550 мг 3 раза в сутки. Длительность применения препарата у большинства (80,03%) пациентов была в пределах 6–14 дней, при этом более чем у трети пациентов (37,2%) она не превышала 1 нед (табл. 1).

**Результаты.** В результате лечения средняя интенсивность боли по ЦРШ уменьшилась с  $6,6 \pm 1,60$  до  $1,82 \pm 1,32$  балла ( $p < 0,001$ ), снизилось число пациентов с выраженной болью и увеличилось число пациентов со слабой болью (рис. 2).

После лечения значительно больше ( $p < 0,001$ ) стало пациентов с интенсивностью боли в 1–3 балла по ЦРШ и меньше пациентов с интенсивностью боли в 4–10 баллов. Также значительно больше ( $p < 0,001$ ) стало пациентов со слабой болью (1–4 балла по ЦРШ) и меньше пациентов с умеренной (5–7 баллов), сильной (8–9 баллов) и очень сильной болью (10 баллов).

Большинство врачей и пациентов были удовлетворены результатами и переносимостью лечения (рис. 3–5).

Отмечена высокая приверженность пациентов терапии: более половины (52,2%) не пропускали прием препаратов, значительная часть (35,2%) — пропускали прием не чаще одного раза в неделю, и только небольшая часть пациентов имели среднюю (один-два пропуска приема препарата в неделю) или низкую (более двух пропусков в неделю) приверженность лечению (соответственно 8,2 и 4,4% пациентов). Согласно данным Кильского опросника, низкий риск хронизации боли отмечен у 1537 (23,9%) пациентов, средний — у 2607 (40,5%), высокий — у 2295 (35,7%). Сопоставление риска хронизации и длительности лечения показало, что пациентам с высоким и средним риском потребовалась более длительная терапия, чем пациентам с низким риском (табл. 2).

За весь период наблюдения у 182 (1,46%) пациентов зарегистрировано всего 251 НЯ (рис. 6). Отмечена низкая частота побочных эффектов после приема препарата Налгезин® форте, в основном это были проявления раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта: боль в животе ( $n=63$ ), диспепсия ( $n=45$ ), гастрит ( $n=35$ ), тошнота ( $n=29$ ). Все эти НЯ были купированы, в 26 случаях потребовалось снижение дозы препарата, и только в 24 случаях потребовалась отмена препарата.

**Обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что у большинства пациентов с ОНБС наблюдается быстрый регресс боли; на фоне лечения уменьшилась средняя интенсивность боли с 6,6 до 1,82 балла по ЦРШ, снизилось число пациентов с выраженной болью и увеличилось число пациентов со слабой болью. До начала лечения у большинства пациентов она была умеренной или сильной (5–9 баллов по ЦРШ), в конце лечения у большинства пациентов (95,8%) боль в спине стала слабой (1–4 балла по ЦРШ), при этом длительность лечения у большинства (88,5%) пациентов не превышала 14 дней, а более чем у трети пациентов (37,2%) она не превышала 1 нед. Полученные результаты указывают на благоприятный терапевтический исход заболевания и согласуются с имеющимися данными о доброкачественном прогнозе ОНБС [6, 20].

Анализ включенных в наблюдательное исследование 12 434 пациентов с ОНБС показал, что в структуре боли в спине преобладают люмбагия, люмбоишиалгия, церви-

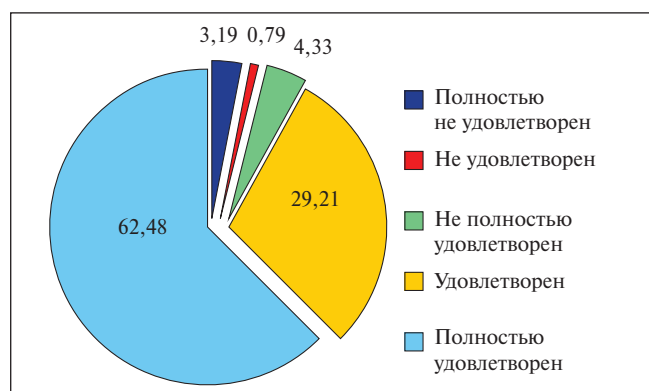


Рис. 3. Удовлетворенность врачей результатами лечения, %

Fig. 3. Satisfaction of physicians with the treatment results, %

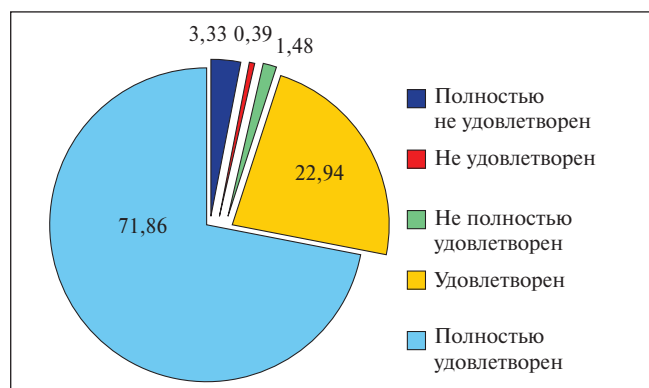


Рис. 4. Удовлетворенность врачей переносимостью лечения, %

Fig. 4. Satisfaction of physicians with the tolerability of the treatment, %

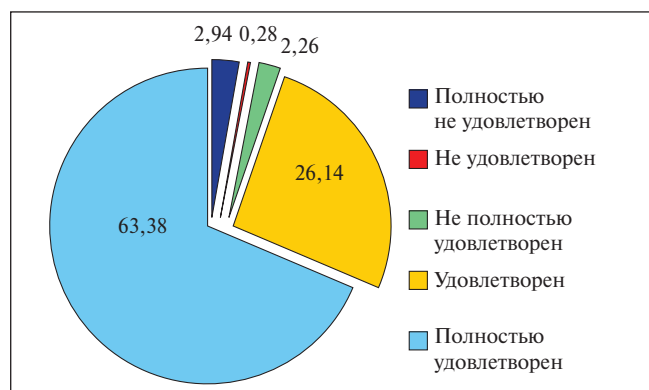


Рис. 5. Удовлетворенность пациентов переносимостью лечения, %

Fig. 5. Patients' satisfaction with the tolerability of the treatment, %

калгия и несколько реже встречается торакалгия, что согласуется с данными других исследований о распространенности скелетно-мышечной боли различной локализации среди пациентов [21]. Средний возраст пациентов с ОНБС составил 47,3 года, мужчины и женщины среди пациентов встречались с примерно одинаковой частотой, что также согласуется с данными о возрасте и поле пациентов со скелетно-мышечной болью различной локализации [21].

В качестве лечащих врачей пациентов с ОНБС преобладали неврологи (67%), что отражает особенности оказания помощи пациентам с болью в спине в нашей стране. Во многих странах пациентов с болью в спине ведут врачи общей практики, только при наличии неврологических нарушений пациент направляется на консультацию к неврологу [22, 23].

Таблица 2. Длительность лечения в зависимости от риска хронического течения заболевания по Кильскому опроснику

Table 2. Duration of treatment depending on the risk of chronification according to the Kiel questionnaire

Риск	Длительность лечения, дни	Число пациентов, n (%)
Низкий <sup>1</sup>	<5 <sup>а</sup>	164 (10,67)
	6–7 <sup>б</sup>	599 (38,97)
	8–14 <sup>в</sup>	680 (44,24)
	15–21 <sup>г</sup>	86 (5,60)
	22–28 <sup>д</sup>	7 (0,46)
	>28 <sup>е</sup>	1 (0,07)
	Всего	1537 (100)
Средний <sup>2</sup>	<5 <sup>а</sup>	91 (3,49)
	6–7 <sup>б</sup>	467 (17,91)
	8–14 <sup>в</sup>	1564 (59,99)
	15–21 <sup>г</sup>	383 (14,69)
	22–28 <sup>д</sup>	87 (3,34)
	>28 <sup>е</sup>	15 (0,58)
	Всего	2607 (100)
Высокий <sup>3</sup>	<5 <sup>а</sup>	66 (2,88)
	6–7 <sup>б</sup>	416 (18,13)
	8–14 <sup>в</sup>	1376 (59,96)
	15–21 <sup>г</sup>	349 (15,21)
	22–28 <sup>д</sup>	76 (3,31)
	>28 <sup>е</sup>	12 (0,52)
	Всего	2295 (100)

Примечание. Статистически значимые различия по критерию  $\chi^2$ : Б 1&2  $p=0,002$ , 1&3  $p=0,002$ ; В 1&2  $p=0,002$ , 1&3  $p=0,002$ .

Включение НПВП в терапию ОНБС позволяет уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [24]. В одном из метаанализов, посвященных лечению боли в нижней части спины, отмечается, что НПВП остаются наиболее эффективными среди всех применяемых лекарственных средств [25]. В некоторых странах для лечения ОНБС широко используются наркотические средства (опиоиды) [25], которые не рекомендуются в нашей стране из-за риска НЯ и развития зависимости от них [6].

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Налгезин® форте в качестве НПВП при ОНБС, что согласуется с данными о сильном анальгетическом и противовоспалительном действии, а также безопасности применения напроксена при различной скелетно-мышечной боли [26]. В наблюдаемой группе пациентов в качестве обезболивающего средства использовался препарат Налгезин® форте, при этом 75,9% пациентов принимали препарат в дозе 550 мг 2 раза в сутки и у большинства (80,03%) пациентов длительность лечения была в пределах 6–14 дней, что существенно снизило вероятность развития НЯ. За период лечения у 182 пациентов отмечено 251 НЯ, среди которых преобладали боль в животе, диспепсия, гастрит, что согласуется с данными метаанализа по оценке НЯ от приема НПВП [24]. Важно отметить, что в наблюдательном исследовании НЯ не приводили к госпитализации пациентов или другим серьезным осложнениям. Большинство врачей и пациентов были удовлетворены клиническим эффектом и переносимостью терапии.

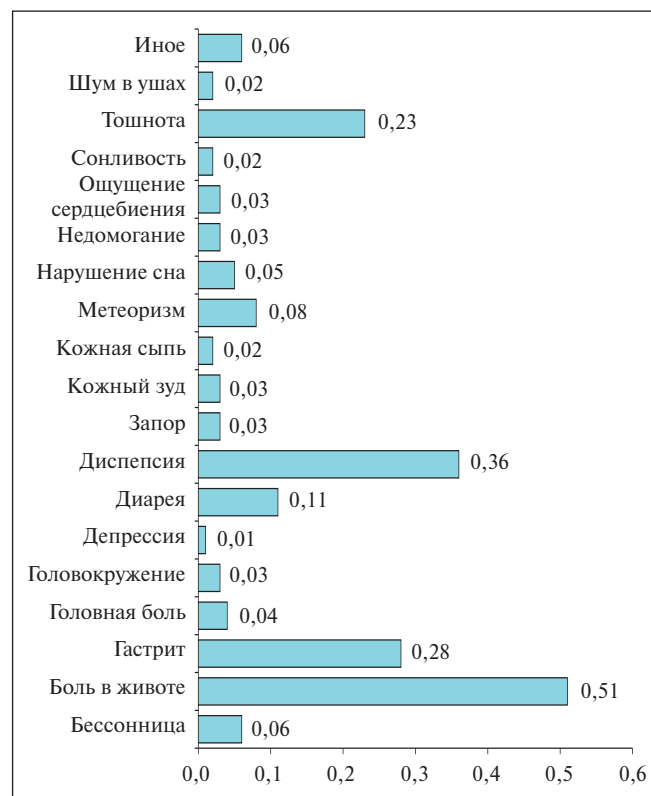


Рис. 6. Структура и частота НЯ среди всех пациентов, %  
Fig. 6. Structure and frequency of AEs in all patients, %



Выявлена высокая приверженность пациентов регулярно приему препарата Налгезин® форте, что также отражает его эффективность и безопасность.

Результаты проведенного исследования, показавшие эффективность и безопасность препарата Налгезин® форте при ОНБС, согласуются с данными литературы, которые демонстрируют высокий анальгетический эффект и противовоспалительный потенциал напроксена при различных клинических ситуациях, когда применение НПВП обоснованно [27]. Анализ использования НПВП в 15 государствах мира (в том числе в странах Юго-Восточной Азии, в Австралии, Новой Зеландии, Великобритании и Канаде) показал, что напроксен — один из наиболее часто назначаемых НПВП [28]. При острой послеоперационной боли напроксен не уступает по эффективности другим НПВП и превосходит по своему действию кодеин, трамадол и парацетамол [26]. Сравнение анальгетического действия напроксена в дозе 250 мг и опиоидного анальгетика оксикодона 5 мг при травматическом повреждении мягких тканей показало, что напроксен не уступает опиоидному анальгетику оксикодону и при этом имеет меньше НЯ [29]. Напроксен имеет наиболее низкий риск кардиоваскулярных осложнений, по данным метаанализа 280 рандомизированных клинических исследований, в котором НПВП сравнивались с плацебо ( $n = 124\,513$ ), и метаанализа 474 рандомизированных клинических исследований, в котором НПВП сравнивались между собой ( $n = 229\,296$ ) [30]: в отличие от многих других НПВП, прием напроксена не приводил к повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов 1,08; 95% доверительный интервал 0,48–2,47). В недавно опубликованном обзоре, посвященном анализу ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), отмечается, что риск сердечно-сосудистого заболевания повышается через несколько недель после начала лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 и высокими дозами традиционных НПВП, в отличие от напроксена, который остается наиболее безопасным средством терапии [18].

Значительная часть пациентов продолжают испытывать боль через 6 и даже 12 мес после эпизода острой боли [31, 32], поэтому важно среди пациентов с ОНБС выявить тех, кто имеет высокую вероятность хронического течения и повторов заболевания. Среди опросников, позволяющих на уровне первичной врачебной помощи выявлять риск хронического течения, в последние годы применяется Кильский опросник [23]. Его использование в клинической практике позволяет выявить пациентов из группы высокого риска хронического течения, провести дополнительное немедикаментозное лечение (кинезиотерапия, психологические методы и т. п.) и бла-

годаря этому снизить ежегодные потери вследствие нетрудоспособности [33].

В настоящем исследовании была использована русскоязычная версия Кильского опросника, которая ранее прошла валидизацию среди пациентов с поясничной болью [19]. Результаты проведенного исследования показали, что высокий и средний риск хронизации боли по Кильскому опроснику ассоциируется с необходимостью более длительного лечения и вследствие этого с более высокой вероятностью перехода острой боли в спине в хроническую. Это первое исследование в нашей стране, в котором показано прогностическое значение русскоязычной версии Кильского опросника; требуются дальнейшие исследования в этом направлении с более длительным наблюдением пациентов — до 3–6 мес. В настоящее время активно изучаются вопросы, связанные с эффективностью выделения пациентов с высоким риском хронизации боли в спине и проведением у них расширенных лечебных мероприятий [21, 34]. Результаты настоящего исследования указывают на целесообразность проведения таких исследований в нашей стране.

Исследование показало высокую эффективность и безопасность применения препарата Налгезин® форте в комплексной терапии, включающей информирование пациентов с ОНБС о доброкачественном характере и благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения двигательной и социальной активности, избегании постельного режима. У пациентов с болью в спине часто проводится МРТ позвоночника, при которой обнаруживаются грыжи межпозвоночных дисков, что негативно влияет на представление пациентов о прогнозе заболевания и двигательной активности. МРТ позвоночника не рекомендуется проводить в первые 4 нед острой боли в спине, если нет симптомов опасности, поскольку ее применение приводит к чрезмерной диагностике патологически измененных структур позвоночного столба [12, 22].

**Заключение.** Таким образом, отмечены благоприятные терапевтические исходы ОНБС, высокая эффективность препарата Налгезин® форте в дозе 550 мг 1–3 раза в день и безопасность приема препарата при различных локализациях ОНБС. Пациенты и врачи высоко оценили результаты терапии. Отмечена информативность Кильского опросника в отношении вероятности более длительного лечения ОНБС. Информирование пациентов о доброкачественном характере и благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения двигательной и социальной активности, избегании постельного режима составляет основу ведения пациентов с ОНБС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. Epub 2014 Mar 24.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
3. Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 3;206(6):268–73. doi: 10.5694/mja16.00828

4. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):17-9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020. Epub 2009 Sep 16.
5. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Nevrologiya, neuropsychiatrya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
6. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poynasichnoy oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.)].
7. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169-91. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2
8. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng5>
9. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
10. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
11. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
12. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neuropsychiatrya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
13. Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1169-78. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.033. Epub 2007 Aug 28.
14. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neuropsychiatrya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
15. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
16. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. A. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jan;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4. Epub 2015 Apr 1.
17. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
18. Stiller CO, Hjerdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med*. 2022 Oct;292(4):557-74. doi: 10.1111/joim.13505
19. Бахтадзе МА, Воскресенская ОН, Прохоров ДЕ. Кильский опросник для выявления рисков формирования хронической боли в спине: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. *Медицинский Совет*. 2022;(11):42-7. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-42-47 [Bakhtadze MA, Voskresenskaya ON, Prokhorov DE. The Keele STarT Back Screening Tool Questionnaire: linguistic adaptation of the Russian language version. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):42-7. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-42-47 (In Russ.)].
20. Zaina F, Cote P, Cancelliere C, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023 Nov;104(11):1913-27. doi: 10.1016/j.apmr.2023.02.022. Epub 2023 Mar 23.
21. Hill JC, Garvin S, Bromley K, et al. Risk-based stratified primary care for common musculoskeletal pain presentations (STarT MSK): a cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jul 15;4(9):e591-e602. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00159-X. eCollection 2022 Sep.
22. Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
23. Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9802):1560-71. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60937-9
24. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581
25. Gianola S, Barger S, Del Castillo G, et al. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2022 Jan;56(1):41-50. doi: 10.1136/bjsports-2020-103596. Epub 2021 Apr 13.
26. Weisman S. Naproxen for Post-Operative Pain. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:62-70. doi: 10.18433/jpps31629
27. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Feb;49(1):179-91. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.006
28. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
29. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021

30. 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
31. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Aug 7;184(11):E613-24. doi: 10.1503/cmaj.111271. Epub 2012 May 14.
32. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with sub-acute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)]
33. Bamford A, Nation A, Durrell S, Andronis L, Rule E, McLeod H. Implementing the Keele stratified care model for patients with low back pain: an observational impact study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Feb 3;18(1):66. doi: 10.1186/s12891-017-1412-9
34. Middleton A, Fitzgerald GK, Delitto A, et al. Implementing stratified care for acute low back pain in primary care using the STarT Back instrument: a process evaluation within the context of a large pragmatic cluster randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Nov 25;21(1):776. doi: 10.1186/s12891-020-03800-6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2024/28.05.2024/29.05.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «КРКА». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by KRKA. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. The author took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by the author.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

# Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления



Шевцова К.В., Рожков Д.О., Гришина Д.А., Гринюк В.В., Захаров В.В.,  
Кашаканова Н.М., Коберская Н.Н., Косивцова О.В., Локшина А.Б.,  
Старчина Ю.А., Тюрина А.Ю., Федорова А.Ю., Парфенов В.А.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова Университетской больницы №3, 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

Предположение о наличии у пациента болезни Альцгеймера (БА) основывается на типичной клинической картине заболевания и исключении по данным МРТ головного мозга и лабораторных исследований других заболеваний, проявляющихся когнитивными и поведенческими нарушениями. Для точной диагностики БА и исключения других заболеваний большое значение имеет выявление в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) биологических маркеров (биомаркеров) БА: снижение уровня бета-амилоида ( $A\beta_{1-42}$ ) и повышение уровня фосфорилированного тау-протеина. Анализ биомаркеров БА в ЦСЖ у 63 пациентов (16 мужчин и 47 женщин, средний возраст —  $72 \pm 8,7$  года) с типичной картиной БА [30 пациентов на стадии умеренных когнитивных нарушений (УКН) и 33 — на стадии легкой деменции] позволил подтвердить диагноз в 54 наблюдениях (85,3%) и исключить у остальных девяти пациентов (14,7%). Представлено наблюдение пациентки 59 лет с УКН, у которой выявлены типичные биомаркеры БА в ЦСЖ, что подтвердило диагноз БА. Также приведены наблюдения двух пациентов с возможной БА, у которых результаты исследования ЦСЖ позволили исключить БА и предположить гиппокампальный склероз и таупатию. В настоящее время точная диагностика БА, основанная на изучении биомаркеров заболевания, имеет большое практическое значение, потому что на стадии УКН и легкой деменции возможно применение антиамилоидной терапии для профилактики прогрессирования БА. В настоящее время БА редко диагностируется в нашей стране, поэтому большое значение имеет информирование врачей о современных методах диагностики и лечения БА.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости; гиппокампальный склероз; антиамилоидная терапия.

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**Для ссылки:** Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА, Гринюк ВВ, Захаров ВВ, Кашаканова НМ, Коберская НН, Косивцова ОВ, Локшина АБ, Старчина ЮА, Тюрина АЮ, Федорова АЮ, Парфенов ВА. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

## Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons

Shevtsova K.V., Rozhkov D.O., Grishina D.A., Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Kashakanova N.M., Koberskaya N.N., Kosivtsova O.V., Lokshina A.B., Starchina Yu.A., Tyurina A.Yu., Fedorova A.Yu., Parfenov V.A.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System 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

Diagnostic hypothesis of Alzheimer's disease (AD) is based on the typical clinical picture of the disease and the exclusion of other diseases manifesting by cognitive and behavioural disorders by MRI scans of the brain and laboratory tests. For an accurate diagnosis of AD and exclusion of other diseases, detection of biological markers (biomarkers) of AD in the cerebrospinal fluid (CSF) is of great importance: a decrease in the level of beta-amyloid ( $A\beta_{1-42}$ ) and an increase in the level of phosphorylated tau protein. The analysis of AD biomarkers in the CSF of 63 patients (16 men and 47 women, mean age  $72 \pm 8.7$  years) with a typical picture of AD [30 patients in the moderate cognitive impairment (MCI) stage and 33 in the mild dementia stage] allowed us to confirm the diagnosis in 54 cases (85.3%) and to exclude it in the remaining nine patients (14.7%). We present a case of a 59-year-old patient with MCI in whom biomarkers typical of AD were detected in the CSF, confirming the diagnosis of AD. We also present the observations of two patients with possible AD, in whom the results of the CSF examination made it possible to rule out AD and indicated hippocampal sclerosis and tauopathy. At present, an accurate diag-



*nosis of AD based on the study of biomarkers of the disease is of great practical importance, since at the stage of MCI and mild dementia it is possible to prevent the progression of AD with anti-amyloid therapy. Currently, AD is rarely diagnosed in our country, so it is of great importance to inform physicians about modern methods of diagnosis and treatment of AD.*

**Keywords:** Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid; hippocampal sclerosis; anti-amyloid therapy.

**Contact:** Vladimir Anatolyevich Parfenov; [vladimirparfenov@mail.ru](mailto:vladimirparfenov@mail.ru)

**For reference:** Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, Grinyuk VV, Zakharov VV, Kashakanova NM, Koberskaya NN, Kosivtsova OV, Lokshina AB, Starchina YuA, Tyurina AYU, Fedorova AYU, Parfenov VA. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

Болезнь Альцгеймера (БА) — первая по частоте причин инвалидности в структуре связанных с возрастом болезней, она вызвана дегенеративным поражением головного мозга, связанным с отложением бета-амилоида в виде сенильных бляшек и тау-протеина в нейрофибриллярных включениях в головном мозге, и проявляется прогрессирующими нарушениями когнитивных функций и поведения, приводящими к деменции [1, 2].

Диагноз БА основывается на наличии постепенного развития и непрерывного прогрессирования когнитивных и поведенческих нарушений, исключении цереброваскулярного заболевания, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, дефицита витамина B<sub>12</sub>, депрессии и других заболеваний, проявляющихся этими нарушениями [2, 3]. Оценка когнитивных функций, поведения, эмоционального состояния составляет основу обследования пациента при подозрении на БА. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головы при БА выявляет атрофические изменения в теменной и височной долях головного мозга, которые обычно преобладают в медиальных отделах височной доли (в гиппокампе), и исключает многие другие болезни, проявляющиеся когнитивными и поведенческими нарушениями [2, 3].

В настоящее время для точной диагностики БА предложены биологические маркеры (биомаркеры) заболевания, отражающие патологическое образование бета-амилоида в виде сенильных бляшек и тау-протеина в нейрофибриллярных включениях в головном мозге [2, 4, 5]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень A $\beta$ <sub>1–42</sub>, рост соотношения A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub>) и повышение уровня фосфорилированного тау-протеина (p-tau) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [2, 4, 5]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ биомаркеров в ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет подтвердить диагноз БА [6–8]. Диагноз БА, установленный на основании положительных биомаркеров заболевания, по точности приближается к патологоанатомическому диагнозу, он позволяет провести дифференциальную диагностику с другими нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, установить диагноз БА на ранних стадиях, определить патологический процесс в головном мозге до появления симптомов [4, 5].

К сожалению, БА редко диагностируется в нашей стране, что во многом связано с низкой информированностью неврологов, психиатров, геронтологов и врачей других специальностей в отношении проявлений и современных

методов диагностики БА [6–9]. Сотрудники кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Клиники нервных болезней (КНБ) им. А.А. Кожевникова Сеченовского Университета на протяжении долгого времени занимаются вопросами диагностики и терапии БА в нашей стране [10–13]; в течение 2023 г. исследовались биомаркеры в ЦСЖ у пациентов с предполагаемой БА, проведены клинико-лабораторные сопоставления.

В КНБ Сеченовского Университета наблюдались 63 пациента (16 мужчин и 47 женщин) в возрасте от 63 до 76 лет (средний возраст — 72±8,7 года), у которых на основании клинических данных, результатов дополнительных методов исследования (МРТ головного мозга с оценкой состояния гиппокампа, биохимический и клинический анализ крови) предполагалась БА. Стадия умеренных когнитивных нарушений (УКН) установлена у 30, стадия легкой деменции — у 33 пациентов.

У всех пациентов проведено исследование биомаркеров БА в ЦСЖ с помощью электрохемилуминесцентного анализа [Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1–42) CSF II, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics] на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой. По данной методике пороговые значения в ЦСЖ составляют: A $\beta$ <sub>1–42</sub> — 1030 пг/мл и более, общий тау-протеин (T-tau) — 300 пг/мл и менее, p-tau — 27 пг/мл и менее, отношение T-tau/A $\beta$ <sub>1–42</sub> — 0,28 и менее, отношение p-tau/A $\beta$ <sub>1</sub> — 0,023 и менее. Снижение содержания бета-амилоида (снижение уровня A $\beta$ <sub>1–42</sub> и соотношения A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub>) в ЦСЖ тесно коррелирует с наличием патологического отложения бета-амилоида в сенильных бляшках, характерного для различных клинических вариантов БА, поэтому оно отличает БА от других дегенеративных поражений головного мозга [14, 15]. Повышение уровня p-tau отражает характерный для БА патологический процесс, но возможно и при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях; повышение концентрации общего тау-протеина (T-tau) отражает гибель нейронов, поэтому определяется как при различных клинических вариантах БА, так и при других нейродегенеративных заболеваниях [14, 15].

Снижение содержания в ЦСЖ A $\beta$ <sub>1–42</sub> (<1030 пг/мл) с 203,7 до 993,2 пг/мл обнаружено в 85,7% случаев (у 54 пациентов, из них у 22 — на стадии УКН, у 32 — на стадии легкой деменции), что подтвердило диагноз БА. В остальных 14,3% случаев (у девяти пациентов, из них у восьми — на стадии УКН, у одного — на стадии легкой деменции) не выявлено снижения содержания в ЦСЖ A $\beta$ <sub>1–42</sub> (<1030 пг/мл), оно колебалось от 1087 до 2316 пг/мл (см. таблицу), поэтому диагноз БА не был подтвержден. Из девяти пациентов,

у которых не был подтвержден диагноз БА, сопоставление клинических данных и результатов исследования биомаркеров в ЦСЖ позволило у двух пациентов предположить старческий гиппокампальный склероз, у семи пациентов — патологию тау-протеина.

Далее представлены три клинических наблюдения: пациентки, у которой БА была подтверждена по данным исследования биологических маркеров заболевания в ЦСЖ, а также двух пациенток, у которых диагноз был изменен на старческий гиппокампальный склероз и патологию тау-протеина соответственно.

**Пациентка Р.**, 59 лет, пришла на специализированный амбулаторный прием в КНБ самостоятельно. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, которое появилось и несколько прогрессирует в течение 2–3 лет; из-за указанных нарушений 3 мес назад перестала работать на руководящей должности, так как стало сложно управлять большой компанией, боится брать на себя ответственность. Полностью себя обслуживает, управляет автомобилем, пользуется компьютером и смартфоном, совершает финансовые операции, планирует поездки. Дочь пациентки также заметила, что мама часто переспрашивает, забывает события, местоположение предметов, повторно рассказывает одни и те же истории. Память на отдаленные события жизни полностью сохранена.

Имеет высшее образование. Хронические заболевания отрицает. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте, собственной личности, незначительно снижена ориентировка во времени. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании на первый план выходят достаточно выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — пять слов самостоятельно, четыре слова с подсказкой, отсроченное воспроизведение — одно слово самостоятельно, четыре слова с подсказкой, присутствуют посторонние влечения). Речевая активность не снижена по результатам тестов на литеральные (25 слов за 1 мин) и категориальные (20 слов за 1 мин) ассоциации. Кинестетический и конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Бостонский тест называния — нарушений не выявлено (потребовалась одна фонема-

тическая подсказка, одна семантическая). Трактовка пословиц и поговорок правильная. Серийный счет не нарушен. Интеллектуальные процессы протекают в нормальном темпе. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 28 из 30 баллов, тест рисования часов — 9 из 10 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 17 из 18 (единичные ошибки по типу упрощения в пробе на динамический праксис). По нейропсихиатрическому опроснику — 2 балла по шкале «депрессия».

При МРТ головного мозга не выявлено существенных изменений, нет признаков атрофии гиппокампов (рис. 1). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$ ) изменений не обнаружено. При исследовании уровня гомоцистеина выявляется его незначительное повышение до 13,2 мкмоль/л (норма — 5–12 мкмоль/л). Электрокардиография (ЭКГ) — без существенной патологии. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы выявило признаки атеросклеротического поражения без гемодинамически значимых стенозов.

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования выявили у пациентки синдром УКН (амнестический тип), поэтому выдвинуто предположение о БА с ранним дебютом. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии, снижение уровня  $A\beta_{1-42}$  до 616,7 пг/мл, повышение уровня T-tau до 382,2 пг/мл и p-tau до 44,45 пг/мл, увеличение отношения T-tau/ $A\beta_{1-42}$  до 0,62 и отношения p-tau/ $A\beta_{1-42}$  до 0,072. Таким образом, у пациентки подтвержден диагноз БА с ранним дебютом на стадии УКН (амнестический тип) даже при отсутствии признаков атрофии по данным МРТ.

**Пациентка В.**, 75 лет, обратилась самостоятельно на специализированный амбулаторный прием в КНБ с жалобами на прогрессирующее снижение памяти на текущие события в течение последнего года. Пациентка стала замечать, что забывает местоположение предметов, содержание недавнего разговора, что хотела купить в магазине. Откладывая книгу, быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Память на отдаленные события жизни сохранена. Со слов пациентки, трудностей при ориентировке на местности не отмечает, с расчетами справляется без затруднений. Выполняет домашнюю работу в прежнем объеме.

Имеет высшее образование. В течение как минимум 15 лет — артериальная гипертензия, регулярно принимает лозартан 50 мг/сут, достигнут нормальный уровень АД. Семейный анамнез по когнитивным расстройствам неотягощен. АД — 130/80 мм рт. ст., пульс — 66 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте и времени, в собственной личности. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании выявлены умеренные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — семь слов самостоятельно, пять слов с подсказкой, отсроченное воспроизведение —

Уровни бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ у 63 пациентов с предполагаемой БА,  $M \pm \sigma$   
CSF levels of beta-amyloid and tau protein in 63 patients with suspected AD,  $M \pm \sigma$

Показатель	Пациенты со снижением уровня $A\beta_{1-42}$ в ЦСЖ (n=54)	Пациенты без снижения уровня $A\beta_{1-42}$ в ЦСЖ (n=9)	p
$A\beta_{1-42}$ , пг/мл	613,7±323,2	1538±364,5	0,0000045
T-tau, пг/мл	224,7±105,8	198±65,2	0,52
p-tau, пг/мл	24,44±12,96	17,2±6,45	0,069
Отношение T-tau/ $A\beta_{1-42}$	0,4±0,25	0,13±0,06	0,000042

пять слов самостоятельно, четыре слова с подсказкой при одном постороннем влечении). Легко снижена речевая активность в пробе на литеральные (10 слов за 1 мин) и категориальные (11 слов за 1 мин) ассоциации. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности действий. Кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Признаков афазии не выявлено. При выполнении Бостонского теста называния потребовалось четыре фонематические подсказки (норма). Трактовка пословиц и поговорок правильная. Умеренно нарушен серийный счет. Интеллектуальные процессы протекают в умеренно замедленном темпе: тест соединения цифр, часть А — 87 с, часть Б — 138 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. КШОПС — 24 из 30 баллов, тест рисования часов — 10 из 10 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 17 из 18. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 9 баллов, тревога — 8 баллов).

При МРТ обнаружены признаки атрофии с преобладанием в медиальных отделах височных долей (рис. 2). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) изменений не обнаружено. ЭКГ — без существенной патологии. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения со стенозом устья левой внутренней сонной артерии (ВСА) на 30%, правой ВСА — на 20%.

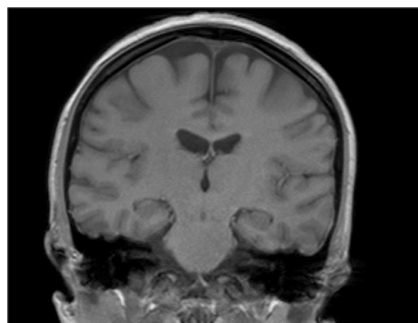
Данные анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ позволили диагностировать УКН, полифункциональный амнестический тип, возможную БА. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии, нормальный уровень Аβ<sub>1-42</sub> — 1111 пг/мл, повышен уровень Т-тау до 311,3 пг/мл и р-тау до 31,6 пг/мл. Таким образом, данные ЦСЖ не подтвердили диагноз БА, в качестве причины УКН названа возможная патология тау-протейна (первичная возрастная таупатия).

**Пациентка Н.**, 71 года, пришла на специализированный амбулаторный прием в КНБ в сопровождении сына. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, вни-

мания. Сын также отмечает сложности при подборе слов в разговоре, снижение бытовых навыков (стала готовить более простую пищу, появились трудности при использовании сложной бытовой техники), сложности при использовании смартфона, стала меньше читать, быстро забывает содержание прочитанного. Нарушения памяти отмечаются не менее 4–5 лет. Память на отдаленные события жизни относительно сохранна.

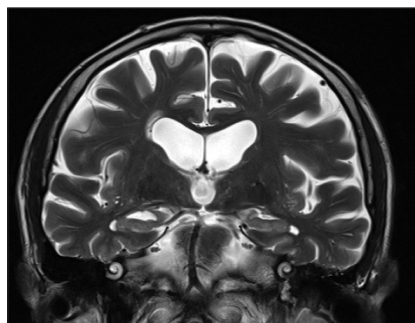
Имеет высшее образование. Заболевания: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. По рекомендации терапевта и кардиолога принимает брелинта 180 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, метформин 850 мг 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг/сут. Семейный анамнез по когнитивным расстройствам неотягощен. АД — 130/85 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту. Пациентка ориентирована в месте и времени, в собственной личности. Краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет, умеренные рефлексы орального автоматизма (хоботковый).

При нейропсихологическом обследовании на первый план выходят выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 12 слов непосредственное воспроизведение — два слова самостоятельно, пять слов с подсказкой, отсроченное воспроизведение — ноль слов самостоятельно, три слова с подсказкой, многочисленные посторонние влечения). Снижена семантическая память. Умеренно снижена речевая активность в пробе на литеральные (8 слов за 1 мин) и категориальные (7 слов за 1 мин) ассоциации. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки по типу упрощения. Кинестетический праксис без особенностей, конструктивный праксис умеренно снижен. Гнозис не нарушен. Бостонский тест называния — признаки выраженной амнестической афазии (потребовалась 21 фонематическая подсказка, 13 семантических). Трактовка пословиц и поговорок правильная. В легкой степени нарушен серийный счет. Интеллектуальные процессы протекают в замедленном темпе: тест соединения цифр, часть А — 63 с, часть Б — 360 с, отмечаются ошибки дизрегуляторного характера. КШОПС — 24 из 30 баллов, тест рисования часов — 7 из 10



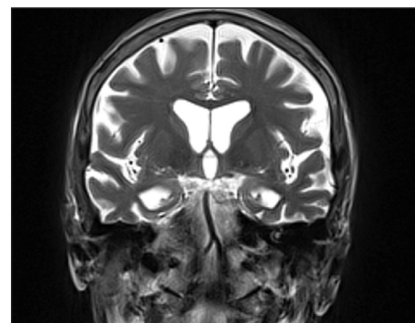
**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки Р., 59 лет: отсутствие признаков атрофии медиальных отделов височных долей

**Fig. 1.** MRI of the brain of patient R., 59 years old: no signs of atrophy of the medial temporal lobes



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки В., 75 лет: признаки атрофии медиальных отделов височных долей

**Fig. 2.** MRI of the brain of patient V., 75 years old: signs of atrophy of the medial temporal lobes



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациентки Н., 71 года: признаки выраженной атрофии медиальных отделов височных долей

**Fig. 3.** MRI of the brain of patient N., 71 years old: signs of severe atrophy of the medial temporal lobes



баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 14 из 18 (легкое снижение функции обобщения, снижение динамического праксиса и сложной реакции выбора). По нейропсихиатрическому опроснику — 8 баллов (4 балла — депрессия, 4 балла — тревога).

При МРТ головного мозга обнаружены признаки атрофии с преобладанием в височных долях, значительная двусторонняя атрофия гиппокампов (рис. 3). В общем и биохимическом анализе крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) изменений не обнаружено. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня холестерина до 7,5 ммоль/л, глюкозы до 6,9 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый, правильный; признаки постинфарктного кардиосклероза. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов со стенозом ВСА слева на 25%.

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ позволили диагностировать синдром выраженных нейрокогнитивных расстройств (деменции легкой степени выраженности), возможную БА. Исследование ЦСЖ: общий анализ — без патологии; нормальные уровни  $A\beta_{1-42}$  — 1100 пг/мл, T-tau — 167,3 пг/мл и p-tau — 14,82 пг/мл, нормальное отношение T-tau/ $A\beta_{1-42}$  — 0,15. Таким образом, у пациентки с типичным клиническим амнестическим вариантом БА результаты исследования ЦСЖ не подтвердили БА, в качестве причины когнитивных нарушений вероятен гиппокампальный склероз.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали высокую информативность использования биомаркеров в ЦСЖ для точной диагностики БА, что согласуется с имеющимися рекомендациями экспертов о современных подходах к точной диагностике БА [5]. У большинства (85,3%) пациентов обнаружены характерные для БА биомаркеры в ЦСЖ, что позволило поставить точный диагноз БА на стадии УКН или легкой деменции. Важно отметить, что положительные биомаркеры БА обнаруживаются задолго до клинических проявлений заболевания (бессимптомная стадия), сохраняются на стадии УКН, легкой, умеренной и выраженной деменции [16]. Ранняя диагностика БА с использованием биомаркеров имеет большое практическое значение, потому что позволяет использовать все имеющиеся методы симптоматической терапии, уменьшающей выраженность симптомов и замедляющей прогрессирование заболевания [17]. В последние годы показана эффективность патогенетической антиамилоидной терапии БА на стадии УКН и ранней деменции, поэтому основанная на использовании биомаркеров ранняя диагностика БА приобретает еще большую значимость [16, 18]. Применение биомаркеров, выявляющих характерные для альцгеймеровского процесса изменения в ЦСЖ (снижение содержания бета-амилоида, повышение уровня p-tau), позволяет установить диагноз БА в случаях неамнестических вариантов заболевания, которые встречаются в 15% случаев в виде логопенической формы прогрессирующей моторной афазии, задней корковой атрофии, кортикобазального синдрома, лобного варианта или других проявлений [16]. В отечественной литературе уже есть описания использования биомаркеров в ЦСЖ

для диагностики БА при задней корковой атрофии [8], БА с ранним дебютом [9].

В группе пациентов, у которых развивается БА, положительные биомаркеры в ЦСЖ регистрируются еще до установления клинического диагноза: снижение концентрации  $A\beta_{1-42}$  — за 18 лет, повышение уровня p-tau — за 11 лет; повышение содержания T-tau — за 10 лет [19]. Соотношения p-tau181/ $A\beta_{42}$  и T-tau/ $A\beta_{42}$  более информативны, чем уровень  $A\beta_{42}$ , за счет объединения в единый маркер индикаторов основных патологических процессов, лежащих в основе БА [19].

Результаты проведенного исследования показали, что у небольшой части (14,7%) пациентов анализ биомаркеров в ЦСЖ не подтверждает диагноз БА даже при типичной клинической картине (амнестическом варианте) заболевания, это согласуется с имеющимися данными о том, что у части пациентов с характерными клиническими проявлениями БА диагноз не подтверждается данными исследования биомаркеров в ЦСЖ [16] или при аутопсии [20]. Несколько дегенеративных заболеваний головного мозга, включая старческий склероз гиппокампов, возрастную патологию тау-протеина и болезнь аргирофильных зерен, приводят к поражению гиппокампа, развитию типичного для БА амнестического синдрома, поэтому их трудно отличить от БА на основании только клинических данных и результатов МРТ головного мозга [21–23]. Точные диагнозы этих заболеваний устанавливаются при патологоанатомическом исследовании, биологические маркеры их прижизненной диагностики находятся на стадии разработки. В двух представленных наблюдениях наличие типичного амнестического синдрома, отсутствие клинических данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, атрофия гиппокампа, выявленная при МРТ, позволили предположить диагноз БА, однако исследование биомаркеров в ЦСЖ не подтвердило его, поэтому в первом наблюдении предположена патология тау-протеина с поражением гиппокампа, во втором случае — гиппокампальный склероз.

Точная диагностика БА с использованием биомаркеров, позволяющих как подтвердить, так и исключить заболевание, в настоящее время приобретает особое значение в связи с применением в клинической практике патогенетической антиамилоидной терапии, способной замедлить прогрессирование заболевания. В 2021 г. в США для лечения БА зарегистрировано предотвращающее агрегацию бета-амилоида моноклональное антитело адукнумаб, однако незначительный положительный эффект и существенные побочные эффекты ограничили его широкое применение [24, 25]. В 2023 г. в США зарегистрирован другой антиамилоидный препарат — леканемаб, который эффективен при БА на стадии УКН и легкой деменции, однако также имеет существенные побочные эффекты [26, 27]. Недавно опубликованы данные об эффективности на ранней стадии БА еще одного антиамилоидного препарата — донанемаба [28]. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [25, 27], однако не вызывает сомнения, что их применение возможно только после точной диагностики БА с использованием биомаркеров.



## Заключение

Таким образом, долгое время диагноз БА основывался на клинических данных, исключении других заболеваний по данным лабораторных исследований и МРТ головного мозга. В последние годы выделяется необходимость исследования биологических маркеров для точной диагностики БА [16]. Их использование позволяет в большинстве случаев подтвердить диагноз БА, а у части больных исключить этот диагноз и предположить, даже при типич-

ном амнестическом синдроме, другое нейродегенеративное заболевание, например гиппокампальный склероз. Точная диагностика БА приобретает особое значение в последние годы, потому что определяет показание к патогенетической антиамилоидной терапии. В нашей стране БА редко диагностируется, поэтому необходимо повышение осведомленности практикующих врачей о современных методах диагностики БА, возможности ее патогенетической терапии.

## 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. 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.
4. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
5. 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.
6. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezнь Al'tsgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022 (In Russ.).]
7. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.).]
8. 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 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.).]
9. 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 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.).]
10. Локшина АБ, 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 AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.).]
11. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.).]
12. 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. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.).]
13. 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). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83-9. doi: 10.17116/jnevro2022122091121 (In Russ.).]
14. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 Aug;36(8):2340-7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.011. Epub 2015 Apr 25.
15. Papaliagkas V, Kalinderi K, Vareltsis P, et al. CSF Biomarkers in the Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 May 19;24(10):8976. doi: 10.3390/ijms24108976
16. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Oct 13;15(1):175. doi: 10.1186/s13195-023-01314-6
17. Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019 Dec 24;9:123-30. doi: 10.2147/DNND.S228939
18. Bivona G, Iemmolo M, Ghersi G. Cerebrospinal and Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease: Did Mild Cognitive Impairment Definition Affect Their Clinical Usefulness? *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 29;24(23):16908. doi: 10.3390/ijms242316908
19. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024 Feb 22;390(8):712-22. doi: 10.1056/NEJMoa2310168
20. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Apr;71(4):266-73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b

21. Nelson PT, Smith CD, Abner EL, et al. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta Neuropathol.* 2013 Aug;126(2):161-77. doi: 10.1007/s00401-013-1154-1. Epub 2013 Jul 18.
22. Rodriguez RD, Suemoto CK, Molina M, et al. Argrophilic Grain Disease: Demographics, Clinical, and Neuropathological Features From a Large Autopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016 Jul;75(7):628-35. doi: 10.1093/jnen/nlw034. Epub 2016 Jun 9.
23. Jicha GA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis, Argrophilic Grain Disease, and Primary Age-Related Tauopathy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Feb;25(1):208-33. doi: 10.1212/CON.0000000000000697
24. 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.
25. 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
26. 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
27. Wu W, Ji Y, Wang Z, et al. The FDA-approved anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res.* 2023 Nov 28;28(1):544. doi: 10.1186/s40001-023-01512-w
28. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.03.2024/24.05.2024/27.05.2024

## Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Рош». 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.

The article is sponsored by Roche. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors.

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0002-9228-5108>

Рожков Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-0951-5284>

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

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

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Кашаканова Н.М. <https://orcid.org/0009-0009-9879-2117>

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

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

Федорова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8383-5359>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-796>

# Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации

Головачева В.А.<sup>1</sup>, Головачева А.А.<sup>1</sup>, Таршилова А.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
и <sup>2</sup>Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
<sup>1</sup>Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 119435, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

Представлено клиническое наблюдение пациентки с хронической скелетно-мышечной болью в спине (ХСБС) — одним из самых распространенных состояний в неврологической практике. Показаны распространенные ошибки при ведении таких пациентов. Пациентке ранее устанавливался неправильный диагноз «остеохондроз позвоночника», боль в спине ошибочно связывали с «возрастными» органическими, дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике, а в лечении применялись только пассивные методы лечения — различные лекарственные препараты, массажи, физиотерапия. Не оценивались и не корректировались факторы развития и хронизации боли в спине, не назначалась лечебная гимнастика, не обсуждались правила эргономики и физической активности в течение дня, т. е. не применялись методы, которые обладают доказанной эффективностью и рекомендуются для лечения ХСБС. Из-за неправильного ведения у пациентки сформировались ошибочные представления о заболевании, катастрофизация боли, ошибочные и неэффективные стратегии преодоления боли, что поддерживало хроническое течение боли в спине. В Клинике нервных болезней Сеченовского Университета пациентке был предложен комплексный подход к лечению, включающий образовательные беседы, кинезиотерапию и фармакотерапию. На основании анамнеза заболевания и жизни, данных объективного осмотра у пациентки были выявлены факторы развития и хронизации боли в спине: длительные статические позы при работе за компьютером, гиподинамия, повышенная масса тела, нейроортопедические особенности в виде «плоской спины», тревога, катастрофизация боли, болевая форма поведения. В процессе лечения учитывались и корректировались все перечисленные факторы. Кинезиотерапия включала лечебную гимнастику, рекомендации по эргономике и повседневной активности, тренинг правильных поз, кинезиотейпирование. В качестве нестероидного противовоспалительного средства пациентка принимала декскетопрофен, который эффективен у пациентов с болью в спине и относительно безопасен. В результате комплексного лечения у пациентки регрессировал болевой синдром, повысилась повседневная активность, улучшилось эмоциональное состояние; наблюдение в течение 6 мес показало стойкий положительный эффект, повышение работоспособности.

**Ключевые слова:** хроническая скелетно-мышечная боль в спине; диагностика; «желтые флаги»; факторы хронизации боли в спине; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; кинезиотерапия; лечебная гимнастика; эргономика; тренинг правильных поз.

**Контакты:** Вероника Александровна Головачева; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

**Для ссылки:** Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):103–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109

## Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues

Golovacheva V.A.<sup>1</sup>, Golovacheva A.A.<sup>1</sup>, Tarshilova A.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, and <sup>2</sup>N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
<sup>1</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; <sup>2</sup>19, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia

We present a clinical observation of a patient with chronic musculoskeletal low back pain (CMLBP), one of the most common conditions in neurological practice. Common mistakes in the management of such patients are highlighted. The patient had previously been incorrectly diagnosed with "osteocondrosis of the spine", the back pain was by mistake associated with "age-related" organic, degenerative-dystrophic changes in the spine, and only passive treatment methods were used in the treatment — various medications, massages, physiotherapy. The factors for the development and chronification of back pain were not evaluated or corrected, therapeutic exercises were not prescribed, the rules of ergonomics and physical activity during the day were not discussed, i.e. methods that have proven to be effective and are recommended for the treatment of CMLBP. Due to an inappropriate management, the patient developed misconceptions about the disease, catastrophizing the pain and incorrect and ineffective strategies for coping with the pain, which perpetuated the chronic course of the back pain. At the Clinic for Nervous Diseases at Sechenov University, the patient was offered a comprehensive treatment approach that included educational counselling, kinesiotherapy and

*pharmacotherapy. Based on the patient's medical and life history and the data of an objective examination, factors for the development and chronification of back pain were identified: long-term static postures at work at a computer, physical inactivity, increased body weight, neuro-orthopedic features ("flat back"), anxiety, catastrophizing of pain, pain behavior pattern. During the treatment process, all of the above factors were considered and corrected. Kinesiotherapy included therapeutic exercises, recommendations on ergonomics and daily activity, training in correct posture and kinesio-taping. The patient took dexametopfen as a non-steroidal anti-inflammatory drug, which is effective and relatively safe for patients with back pain. As a result of the complex treatment, the patient's pain syndrome regressed, daily activity increased and her emotional state improved; observation over 6 months showed a lasting positive effect, increasing working capacity.*

**Keywords:** chronic musculoskeletal low back pain; diagnosis; "yellow flags"; factors of chronification of back pain; treatment; non-steroidal anti-inflammatory drugs; kinesiotherapy; physiotherapy; ergonomics; training of correct postures.

**Contact:** Veronika Aleksandrovna Golovacheva; [soxo.veronica@gmail.com](mailto:soxo.veronica@gmail.com)

**For reference:** Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):103–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109

Боль в спине — распространенная причина обращения к врачу [1]. Общая распространенность боли в спине составляет 28,8%, при этом доля мужчин составляет 39,0%, женщин — 60,9% [2]. В общей популяции хроническая боль в спине (ХБС) наиболее часто встречается среди людей в возрасте от 30 до 60 лет, чаще среди женщин. Ее распространенность составляет 4,2% среди лиц в возрасте от 24 до 39 лет и 19,6% — в возрасте от 20 до 59 лет [3]. Боль в спине значительно снижает качество жизни и приводит к нетрудоспособности взрослого населения. В 90–95% случаев она является скелетно-мышечной (неспецифической). Диагноз скелетно-мышечной боли в спине основывается на данных неврологического и нейроортопедического осмотра, исключении «красных флагов» («сигналов опасности», признаков специфических причин боли в спине). К ее причинам относят дисфункцию крестцово-подвздошных сочленений и фасеточных суставов, мышечно-тонический и миофасциальный синдромы, дегенеративно-дистрофические изменения межпозвоночных дисков. По продолжительности выделяют острую (<4 нед), подострую (от 4 до 12 нед) и хроническую (>12 нед) скелетно-мышечную боль в спине [4].

Лечение пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в спине (ХСБС) представляет собой комплексную мультидисциплинарную задачу, для решения которой обязательно должны выявляться и эффективно корректироваться «желтые флаги» (факторы хронизации) [4, 5]. Выделяют несколько групп факторов хронизации боли в спине: когнитивные, эмоциональные, поведенческие. При ведении пациентов с ХСБС также особое внимание следует уделять нейроортопедическим факторам развития и поддержания боли в спине [2]. Представляем клинический случай эффективного подхода к лечению пациента с ХСБС.

**Пациентка Е.,** 40 лет, обратилась на амбулаторную консультацию в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) с жалобами на ежедневную ноющую боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника интенсивностью 6 баллов по числовой рейтинговой шкале, на эпизодическую головную боль в затылочной области, повышенную утомляемость, сниженную работоспособность, тревожность по поводу своего состояния.

Из анамнеза известно, что боль в пояснично-крестцовой области беспокоит на протяжении 3 лет. В течение 1,5 года

боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника приобрели ежедневный характер. Головная боль по типу головной боли напряжения с частотой 5–10 дней в месяц беспокоит на протяжении 2,5 года.

Пациентка работает дизайнером в мебельном магазине: много времени проводит сидя за компьютером и стоя в зале, показывая интерьер клиентам. Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника появляется во время нахождения пациентки в длительных статических позах в течение рабочего дня и вечером после работы. Боль усиливается после воскресной службы в церкви, где пациентке нужно долго стоять. Со слов пациентки, коллеги по смене на работе заметили, что рабочее кресло расположено не ровно, а с наклоном влево. Пациентка отметила, что на рабочем месте сидит с наклоном таза влево, часто перекинув ногу на ногу. В беседе с пациенткой выявлено, что за компьютером она проводит по 3–4 ч, не вставая со стула. В беседе также было выявлено, что пациентка имеет определенную привычку (дисфункциональную стратегию справляться с болью): при эпизодах появления боли в спине она ест что-нибудь вкусное, что помогает ей отвлечься от боли. Из-за таких частых перекусов на работе и дома у пациентки увеличилась масса тела на 8 кг за последние 2 года. На момент обращения в КНБ у пациентки избыточная масса тела — предожирение (индекс массы тела 28,5). В процессе беседы выяснено, что ранее у пациентки гинекологами был диагностирован анатомически узкий таз (в связи с данной нейроортопедической особенностью ей выполнялось кесарево сечение).

В течение последних 2 лет пациентка периодически обращалась к неврологам и терапевтам в поликлинике по месту жительства по поводу боли в спине и головной боли, проводилась обследования — рентгенография шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, дуплексное сканирование сосудов шеи, компьютерная томография головы. Ей устанавливался неправильный диагноз: «Остеохондроз позвоночника у взрослых». Пациентке ошибочно сообщалось, что боль в спине и головная боль связаны с «возрастными» дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, остеохондрозом, с «недостаточным кровоснабжением головного мозга». Врачи назначали лечение, включающее курсы различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов, витаминов группы В, хондропротекторов, сосудистых и ноотропных препаратов, физиотерапию, массаж с временным (на 2–3 нед) положительным эффектом в виде



снижения интенсивности боли, но не регрессом. Пациентка отмечает, что в течение последнего года эффективность применения перечисленных методов лечения снизилась. У нее сложились неправильные представления о причинах боли в спине и головной боли. Пациентка была обеспокоена прогнозом боли в спине и головной боли, опасалась, что боль будет усиливаться, заболевание прогрессировать и придется уволиться с работы.

При осмотре в соматическом и неврологическом статусе пациентки патологии не обнаружено. При нейроортопедическом осмотре выявлено: физиологический поясничный лордоз несколько сглажен, несколько сглажена нижняя часть грудного кифоза, болезненность при пальпации крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов на уровне  $L_{IV-V}$ ,  $L_V-S_1$ , также преимущественно слева, напряжение и болезненность длинных мышц спины на поясничном уровне, перикраниальных мышц. Уровень инвалидизации из-за боли в нижней части спины (БНЧС) по опроснику Освестри составлял 52%. У пациентки были неправильные, негативные, катастрофичные представления о причинах боли и прогнозе: «боль связана с необратимыми, “возрастными” органическими изменениями позвоночника», «боль связана с плохим кровоснабжением головного мозга», «боль может никогда не пройти», «если лечение не помогает, то прогноз болезни плохой». Была выявлена выраженная катастрофизация боли — 29 баллов по Шкале катастрофизации боли, страх движений и выполнения упражнений по лечебной гимнастике (кинезиофобия) — 51 балла по Шкале кинезиофобии Тампа, выраженная тревога — 24 балла по Шкале тревоги Бека, выраженная инвалидизация из-за боли в спине по опроснику Освестри — 60%.

Учитывая хронический характер течения болевого синдрома, для исключения специфических причин боли в спине проведены дополнительные обследования. На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника обнаружено, что физиологический поясничный лордоз несколько сглажен, есть минимальная сколиотическая деформация, незначительно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, спондилоартрит, протрузии межпозвоночных дисков. Компрессий нервных структур и стеноза позвоночного канала нет (см. рисунок). На рентгенограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника с функциональными пробами нестабильности позвонков не выявлено. По результатам общего анализа крови, анализа крови на С-реактивный белок, ревматоидный фактор патологических изменений не выявлено.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра, после исключения специфических при-



МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки Е., 40 лет, с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины. Физиологический поясничный лордоз несколько сглажен, минимальная сколиотическая деформация, незначительно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз, спондилоартрит, протрузии межпозвоночных дисков  
MRI of the lumbosacral spine of patient E., 40 years old, with chronic musculoskeletal low back pain. Physiological lumbar lordosis is smoothed, minimal scoliotic deformity, mild degenerative changes of the lumbosacral spine, osteochondrosis, spondyloarthritis, protrusion of the intervertebral discs

чин боли в спине пациентке поставлен диагноз: «Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов на уровне  $L_{IV-V}$ ,  $L_V-S_1$ , преимущественно слева. Мышечно-тонический синдром длинных мышц спины на поясничном уровне, квадратной мышцы поясницы».

У пациентки отсутствовали «красные флаги» в отношении головной боли, поэтому дополнительных методов обследования для установления диагноза головной боли не требовалось. В соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-го пересмотра, головная боль пациентки соответствовала диагнозу «Эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц» [6].

Клинический диагноз: «Основное заболевание: хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины. Дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов на уровне  $L_{IV-V}$ ,  $L_V-S_1$ , преимущественно слева. Мышечно-тонический синдром длинных мышц спины на поясничном уровне, квадратной мышцы поясницы. Сочетанное заболевание: эпизодическая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Тревожно-астенический синдром».

Был составлен план лечения пациентки, включающий лекарственные и нелекарственные методы:

- 1) образовательная беседа о причинах боли, факторах ее хронизации, методах лечения и прогнозе, рационе питания и влиянии избыточной массы тела на состояние здоровья;
- 2) ступенчатый курс приема НПВП по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения;
- 3) индивидуальные занятия по кинезиотерапии, включающие рекомендации по физической активности, тренинг правильных поз, эргономику, лечебную гимнастику. Занятия по кинезиотерапии проводились со специалистом в КНБ с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед. Между занятиями со специалистом пациентка занималась лечебной гимнастикой дома самостоятельно по 15 мин 3 раза в день и придерживалась рекомендаций по физической активности, соблюдала правильные позы при ходьбе, в положении сидя, стоя, при работе за компьютером, делала перерывы в работе за компьютером каждые 30 мин;

4) кинезиотейпирование поясничного отдела позвоночника. Процедуры наложения кинезиотейпа проводил специалист в КНБ с частотой 1 раз в неделю в течение 10 нед.

В процессе образовательных бесед с пациенткой особое внимание уделялось «желтым флагам» — факторам хронизации боли в спине. Ранее данные факторы игнорировались врачами. Пациентка была информирована о наличии у нее нескольких факторов хронизации.

Все вышеперечисленные методы лечения проводились одновременно, с первого дня лечения. Назначение лекарственной терапии (Дексалгин, Дексалгин 25) позволило уже в первые дни лечения уменьшить интенсивность боли в покое и при движении, повысить функциональную активность и приверженность пациентки выполнению упражнений по лечебной гимнастике. У пациентки сформировались правильные представления о причинах и прогнозе боли, она была мотивирована к выполнению врачебных рекомендаций, у нее наблюдалась высокая приверженность лекарственным и нелекарственным методам лечения.

Через 14 дней лечения у пациентки значительно уменьшилась интенсивность боли и улучшилась функциональная активность: наблюдалось снижение интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале с 6 до 2 баллов, снижение уровня инвалидизации из-за БНЧС по опроснику Освестри с 60 до 28%. Благодаря уменьшению болевого синдрома на фоне терапии НПВП пациентке стало легче заниматься лечебной гимнастикой, выполнять медицинские рекомендации по двигательной активности. Через 3 мес лечения у пациентки регрессировала БНЧС, повысилась работоспособность. Частота головной боли снизилась до 1 раза в месяц, интенсивность головной боли — наполовину, уменьшились проявления тревожности по Шкале тревоги Бека. В последующие месяцы головная боль не возникала. Достигнутые улучшения сохранились к 6-му месяцу наблюдения. Пациентка продолжала выполнять упражнения по лечебной гимнастике ежедневно по 15 мин в день, соблюдать врачебные рекомендации по эргономике и двигательной активности в течение дня.

## Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует типичную, распространенную тактику ведения пациентов с ХСБС, при которой боль в спине ошибочно связывают с органическими изменениями позвоночника, не уделяют внимания факторам хронизации боли, а в лечении пациента основной акцент делается на лекарственную терапию и физиотерапевтические методы, не назначаются кинезиотерапия, лечебная гимнастика [7–10]. Пациентке ранее устанавливался неправильный диагноз остеохондроза позвоночника, что формировало ошибочные, негативные представления о боли, катастрофизацию боли — когнитивные факторы хронизации боли. Ранее в лечении пациентки не использовались психологические методы и кинезиотерапия, что приводило к формированию негативного опыта преодоления боли и укрепляло мнение пациентки о тяжести и неизлечимости боли в спине. У пациентки сформировались неправильные, неэффективные стратегии преодоления боли: 1) перекусы едой с высоким содержанием углеводов (сладости, выпечка, бутерброды) в течение дня для отвлечения внимания от боли и получения удовольствия; 2) ограничение движений в течение дня из-за страха появ-

ления боли — кинезиофобия; 3) использование только пассивных терапевтических методик для снижения боли (прием лекарств, физиотерапия, массаж). Перечисленные факторы относятся к поведенческим факторам хронизации боли [4, 11, 12]. Также у пациентки были выявлены профессиональные факторы, приводящие к развитию боли в спине и ее последующей хронизации: длительная статическая нагрузка и работа за компьютером [2, 4]. До обращения в КНБ, в других медицинских учреждениях пациентке назначались дополнительные инструментальные методы исследования, но не проводилось выявление факторов риска развития и хронизации боли в спине.

В реальной медицинской практике факторам риска развития и хронизации боли в спине должно уделяться особое внимание. У мужчин к таким факторам относятся возраст (от 36 до 59 лет), курение, низкий уровень образования, артериальная гипертензия, а у женщин — профессиональная деятельность, включающая поднятие тяжестей, статические нагрузки (положение стоя с наклоном вперед, положение сидя с наклоном вперед), работу за компьютером три и более дней в неделю. Овдовевшие или разведенные мужчины и женщины чаще сообщают о БНЧС, чем с мужчины и женщины, имеющие партнера [2]. Авторы метаанализа 2016 г., который включал 12 оригинальных исследований и 5459 участников, определили скелетно-мышечные факторы риска ХБС: ограничение бокового наклона туловища, ограничение движений в коленях при разгибании ног, уменьшение лордоза в поясничном отделе позвоночника [13]. Перечисленные выше факторы были выявлены у пациентки и учтены при составлении кинезиотерапевтической программы лечения в КНБ.

Важно отметить, что по данным нейроортопедического осмотра, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентки были выявлены анатомически узкий таз, уплощенный поясничный лордоз, уплощенная нижняя часть грудного кифоза. Эти нейроортопедические особенности играют значимую роль в риске развития и хронизации боли в спине, их необходимо учитывать при лечении и подбирать специальные упражнения по лечебной гимнастике, направленные на компенсацию выявленных феноменов [14, 15]. В соответствии с классификацией типов неструктурных нарушений позвоночника у представленной пациентки определялся второй позвоночно-тазовый тип неструктурного нарушения позвоночника: «плоская» спина и анатомически узкий таз [16, 17]. Слабость мышц-разгибателей спины и поясничных мышц считается важным фактором, ведущим к появлению «плоской» спины [18]. У пациентов с «плоской» спиной подвздошная мышца обычно гипoaктивна, а поясничная — гиперактивна, большая ягодичная мышца укорочена и гипoaктивна, подколенные сухожилия также укорочены, но гиперактивны [19–21].

В лечении представленной пациентки применен комплексный подход, включающий кинезиотерапию и фармакотерапию. Кинезиотерапия — это эффективный нелекарственный метод лечения боли в спине, включающий не только лечебные упражнения, но и тренинг правильных поз, образовательные беседы, рекомендации по физической активности и эргономике, кинезиотейпирование [22, 23]. В современной медицинской практике для лечения ХСБС предлагаются различные типы упражнений. По данным си-

стематических обзоров и метаанализов, наибольшей доказанной эффективностью в лечении ХСБС обладают упражнения на стабилизацию осевой мускулатуры (англ. core stabilization exercise), упражнения на растяжение (англ. stretching), упражнения по методу пилатес [24, 25]. Комбинация данных типов упражнений — эффективный подход в лечении пациентов с ХСБС, который позволяет значимо снизить боль в покое, при движении, повышает физическую выносливость пациентов, улучшает функциональную активность в течение дня, снижает частоту приема и дозы обезболивающих препаратов. Нейроортопедические особенности пациентов влияют на выбор упражнений по лечебной гимнастике. Для достижения терапевтического эффекта пациентам с ХСБС рекомендуется заниматься лечебной гимнастикой под контролем и наблюдением специалиста [26]. В КНБ для пациентки был составлен индивидуальный комплекс лечебных упражнений с учетом ее нейроортопедического статуса, в частности с учетом наличия «плоской» спины. Так как у пациентки был выраженный мышечно-тонический синдром квадратной мышцы поясницы на фоне «плоской» спины, ей были предложены различные упражнения на расслабление квадратной мышцы поясницы, а в дальнейшем — упражнения на укрепление этой мышцы. По данным исследования электрофизиологической активности квадратной мышцы поясницы в упражнениях на «тазовый мостик», в упражнениях с прямым и боковым наклоном зарегистрирована высокая активность этой мышцы. Соответственно, данные виды упражнений способствуют укреплению квадратной мышцы поясницы, поясничного отдела позвоночника и предотвращению боли в пояснице [27, 28].

Препаратом выбора для лечения пациентки стал декскетопрофен из группы НПВП. В соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями, НПВП — препараты выбора в лечении ХСБС [4, 29]. Пациентке была назначена ступенчатая терапия декскетопрофеном: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [30]. На фоне приема декскетопрофена отмечалось значимое облегчение боли, повышение функциональной активности.

Декскетопрофен — это неселективный ингибитор циклооксигеназы, правовращающий (S(+)) изомер кетопрофена [31]. Кетопрофен представляет собой смесь двух стереоизомеров — правовращающего и левовращающего. Правовращающий стереоизомер обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом. У левовращающего стереоизомера этот эффект выражен слабо, но при этом значительно увеличивается частота развития побочных эффек-

тов. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая трометамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25.

Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность и безопасность терапии декскетопрофеном при болевых синдромах. R.A. Mooge и J. Barden [32] провели систематический обзор 35 исследований по применению декскетопрофена при острых и хронических болях различной этиологии, включавших в общей сложности 6380 пациентов. Авторы сделали вывод, что декскетопрофен не уступает по своей эффективности другим НПВП и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам. На фоне приема декскетопрофена не наблюдалось серьезных нежелательных явлений. В сравнительном исследовании эффективности декскетопрофена и диклофенака у 185 пациентов с хронической БНЧС декскетопрофен показал значимое превосходство в отношении обезболивающего эффекта и снижения степени инвалидизации по шкале Освестри с первой недели терапии и до конца наблюдения [33]. Показано, что на фоне терапии декскетопрофеном пациенты быстрее восстанавливали привычную физическую активность, быстрее возвращались к работе. В исследовании Э. Соловьевой и соавт. [30] была показана эффективность и безопасность применения ступенчатой схемы назначения препаратов Дексалгин, Дексалгин 25 (в течение 5 дней) с последующим назначением Нимесила (с 6-го по 19-й день) у пациентов с длительным обострением боли в спине.

## Заключение

Таким образом, продемонстрированы распространенные в неврологической практике ошибки при ведении пациентов с ХСБС и эффективный подход к ведению таких пациентов. Клинический диагноз ХСБС устанавливался на основании клинической картины, данных неврологического статуса и исключения «красных флагов». Лечение пациентки включало несколько этапов: 1) определение и коррекция всех факторов, которые способствовали развитию и хронизации боли; 2) проведение образовательной беседы с пациенткой о скелетно-мышечной природе боли и выявленных факторах хронизации, комплексном подходе к лечению и благоприятном прогнозе; 3) курс приема НПВП декскетопрофена в течение 5 дней; 4) кинезиотерапия. С помощью проведенного лечения удалось помочь пациентке, при этом достигнутый эффект стабильно сохранялся, рецидивы болевого синдрома отсутствовали.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B

- vitamins. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 (In Russ.).
2. Bento TPF, Genebra CVDS, Maciel NM, et al. Low back pain and some associated factors: is there any difference between genders?

- Braz J Phys Ther*. 2020 Jan-Feb;24(1):79-87. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.012. Epub 2019 Feb 13.

3. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874. Epub 2015 Oct 20.



4. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
5. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
6. 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
7. Головачева ВА, Табеева ГР, Фатеева ТГ. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский Совет*. 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Fateeva TG. Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):60-6. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66 (In Russ.)].
8. Головачева ВА, Головачева АА, Голубев ВЛ. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский Совет*. 2021;(10):164-70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-164-170 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Golubev VL. Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):164-70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-164-170 (In Russ.)].
9. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
10. Головачева ВА, Головачева АА. Успешные комбинации лекарственной и нелекарственной терапии при болях в нижней части спины. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Successful combinations of drug and non-drug therapy for low back pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):57-67. doi: 10.17116/pain20242201157 (In Russ.)].
11. Yamada AS, Simon D, Antunes FTT, et al. Psychosocial factors associated with disability in patients with non-specific chronic low back pain: A cross-sectional study. *Rehabilitacion (Madr)*. 2023 Apr-Jun;57(2):100750. doi: 10.1016/j.rh.2022.06.002
12. Зиновьева ОЕ, Головачева АА. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский Совет*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 [Zinovyeva OE, Golovacheva AA. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):78-85. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85 (In Russ.)].
13. Sadler SG, Spink MJ, Ho A, et al. Restriction in lateral bending range of motion, lumbar lordosis, and hamstring flexibility predicts the development of low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 5;18(1):179. doi: 10.1186/s12891-017-1534-0.
14. Fatemi R, Javid M, Najafabadi EM. Effects of William training on lumbosacral muscles function, lumbar curve and pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015;28(3):591-7. doi: 10.3233/BMR-150585
15. Kim HJ, Chung S, Kim S, et al. Influences of trunk muscles on lumbar lordosis and sacral angle. *Eur Spine J*. 2006;15(4):409-14. doi: 10.1007/s00586-005-0976-5
16. Roussouly P, Gollopy S, Berthoinaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(3):346-53. doi: 10.1097/01.brs.0000152379.54463.65
17. Le Huec JC, Thompson W, Mohsinaly Y, et al. Sagittal balance of the spine. *Eur Spine J*. 2019 Sep;28(9):1889-905. doi: 10.1007/s00586-019-06083-1. Epub 2019 Jul 22. Erratum in: *Eur Spine J*. 2019 Aug 26.
18. Choi JH, Jang JS, Kim HS, Jang IT. What Is the More Appropriate Proximal Fusion Level for Adult Lumbar Degenerative Flat Back? *World Neurosurg*. 2017 Oct;106:827-35. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.051. Epub 2017 Mar 22.
19. Czuprowski D, Stolinski L, Tyrakowski M, et al. Non-structural misalignments of body posture in the sagittal plane. *Scoliosis Spinal Disord*. 2018 Mar 5;13:6. doi: 10.1186/s13013-018-0151-5
20. Bergmark A. Stability of the lumbar spine. A study in mechanical engineering. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1989;230:1-54. doi: 10.3109/17453678909154177
21. Stuge B. Evidence of stabilizing exercises for low back- and pelvic girdle pain – a critical review. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):181-6. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.11.006
22. Головачева АА, Головачева ВА. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Kinesiotherapy in chronic back pain and combined tension type headache. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2023;28(3):61-8. doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-3-61-68 (In Russ.)].
23. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
24. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. *J Physiother*. 2021 Oct;67(4):252-62. doi: 10.1016/j.jphys.2021.09.004. Epub 2021 Sep 16.
25. Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil*. 2015 Dec;29(12):1155-67. doi: 10.1177/0269215515570379. Epub 2015 Feb 13.
26. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 28;9(9):CD009790. doi: 10.1002/14651858.CD009790.pub2
27. Oshikawa T, Adachi G, Akuzawa H, et al. Change in Regional Activity of the Quadratus Lumborum During Bridge Exercises. *J Sport Rehabil*. 2020 Apr 22;30(2):226-34. doi: 10.1123/jsr.2019-0225



28. Oshikawa T, Adachi G, Akuzawa H, et al. Activity of the Quadratus Lumborum and Trunk Muscles Relates to Pelvic Tilt Angle During Pelvic Tilt Exercises. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Dec;99(12):1109-15. doi: 10.1097/PHM.0000000000001496
29. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Specific Low Back Pain in Primary Care: An Updated Overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2894-7. doi: 10.1007/s00586-018-5789-4. Epub 2018 Oct 15.
30. Соловьева Э, Карнеев А, Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии. *Врач*. 2007;(3):67-71. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322> [Soloveva E, Karneev A, Fedin A. Combined use of Dexamolgin and Nimesil in the stage of exacerbation of dorsopathy. *Vrach*. 2007;(3):67-71. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322> (In Russ.)].
31. Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Иванков АН, Джутова ЭД. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(5):36-40. Доступно по ссылке: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cde09801d0367615e2c18fb49a1.pdf> [Soloveva EYu, Karneev AN, Ivanokov AN, Dzhotova ED. Dexketoprofen in the treatment of acute back pain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2012;(5):36-40. Available at: <https://www.umedp.ru/upload/iblock/8c1/8c182cde09801d0367615e2c18fb49a1.pdf> (In Russ.)].
32. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11
33. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006 Aug;14(3-4):120-37. doi: 10.1007/s10787-006-1505-9

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2024/20.05.2024/21.05.2024

## 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Таршилова А.Р. <https://orcid.org/0009-0002-3286-3436>

# Шейно-плечевой синдром: алгоритмы диагностики и лечения



Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т., Голенкова С.С., Кокшарова Т.С., Бусоль В.Н., Исайкин И.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

Заболевания в области шеи и плеча часто сосуществуют и взаимно усиливают клинические проявления друг друга. Дифференциальная диагностика боли в шее и плече может быть сложной задачей из-за тесной анатомической близости, особенностей иннервации структур шеи и плеча, сходства симптомов и групп пациентов, страдающих этими заболеваниями. Выявление анатомического источника боли является основной клинической задачей для выбора тактики лечения пациентов, что отражают два клинических наблюдения. В первом клиническом случае основной жалобой были боли в плече, при нейроортопедическом обследовании выявлены признаки корешкового поражения в виде снижения сухожильного рефлекса, провокации боли в тестах Спурлинга и натяжения, без признаков поражения и болезненности суставных структур плеча. МРТ шейного отдела выявила признаки дискорадикулярного конфликта  $C_{VI}$ , соответствующие клинической симптоматике. Во втором наблюдении основными жалобами были боли в шейном отделе и правой плечевой области, которые изначально расценивались как радикулопатия, на МРТ — дегенеративные изменения позвоночника с возможной компрессией корешка  $C_{VI}$ . При нейроортопедическом обследовании не выявлено признаков корешкового поражения; основным анатомическим источником боли являлась патология корако-акромиального сочленения, что подтвердилось при проведении диагностической блокады этого сустава. Применялись как немедикаментозные методы (кинезиотерапия, мануальная терапия, эргономические мероприятия), так и медикаментозные (нестероидные противовоспалительные препараты — Аэртал; миорелаксанты — Мидокалм); выполнены лечебные блокады, нацеленные на основной источник боли. Представленные случаи показывают, что на основании болевого рисунка невозможно судить об основном анатомическом источнике боли. Определить его позволяют тщательный сбор анамнеза и подробное нейроортопедическое обследование. Данные методов нейровизуализации должны трактоваться только в рамках клинической картины. В спорных случаях для подтверждения диагноза могут быть проведены диагностические блокады с местным анестетиком.

**Ключевые слова:** боль в шее; боль в плече; шейно-плечевой синдром; цервикальная радикулопатия; катакори; синдром сдавления ротаторов плеча; ацеклофенак (Аэртал); Мидокалм-лонг; кинезиотерапия.

**Контакты:** Луиза Талгатовна Ахмеджанова; [luiziana78@mail.ru](mailto:luiziana78@mail.ru)

**Для ссылки:** Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ, Голенкова СС, Кокшарова ТС, Бусоль ВН, Исайкин ИА. Шейно-плечевой синдром: алгоритмы диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-110-116

## Cervicobrachial syndrome: diagnostic and treatment algorithms

Isaykin A.I., Akhmedzhanova L.T., Golenkova S.S., Koksharova T.S., Busol V.N., Isaykin I.A.

I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Neck and shoulder disorders often occur side by side and reinforce each other in their clinical manifestations. Differential diagnosis of neck and shoulder pain can be challenging due to the close anatomical proximity, innervation of neck and shoulder structures, similarity of symptoms and groups of patients suffering from these conditions. Identifying the anatomical source of pain is the most important clinical task when choosing treatment for patients, which is reflected in two clinical observations. In the first clinical case the main complaint was pain in the shoulder; a neuro-orthopedic examination revealed evidence of radicular involvement in the form of a decrease in tendon reflex, pain provocation in Spurling and tension tests, with no evidence of involvement or pain in the joint structures of the shoulder. MRI of the cervical spine revealed signs of  $C_{VI}$  discoradicular conflict consistent with the clinical symptoms. In the second observation, the main complaint was pain in the cervical spine and right shoulder, initially considered as radiculopathy; MRI revealed degenerative changes in the spine with possible compression of the  $C_{VI}$  root. Neuro-orthopedic examination revealed no signs of radicular lesions; the main anatomical source of pain was coraco-acromial joint involvement, which was confirmed by diagnostic blockade of this joint. Both non-drug methods (kinesiotherapy, manual therapy, ergonomic measures) and medications (non-steroidal anti-inflammatory drugs — Airtal; muscle relaxants — Mydocalm) were used; therapeutic blockades targeting the main source of pain were performed. The cases presented show that it is impossible to determine the main anatomical source of pain based on the pain pattern. It can be determined by a thorough analysis of medical history and a detailed neuro-orthopedic examination. Neuroimaging methods should only be interpreted in the context of the clinical picture. In controversial cases, diagnostic blockades with local anesthetics can be performed to confirm the diagnosis.

**Keywords:** neck pain; shoulder pain; cervicobrachial syndrome; cervical radiculopathy; Katakori; shoulder rotator impingement syndrome; aceclofenac (Airtal); Mydocalm-long; kinesiotherapy.

**Contact:** Luiza Talgatovna Akhmedzhanova; [luiziana78@mail.ru](mailto:luiziana78@mail.ru)

**For reference:** Isaykin AI, Akhmedzhanova LT, Golenkova SS, Koksharova TS, Busol VN, Isaykin IA. Cervicobrachial syndrome: diagnosis and treatment algorithms. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-110-116

Сочетание боли в шее и плече является частой причиной обращения к врачу. По данным скандинавского исследования, 18% оплачиваемых больничных листов приходится на боль в шейно-плечевой области [1]. Заболевания шейного отдела позвоночника (ШОП) и плеча часто сосуществуют и взаимно усиливают клинические проявления друг друга, что создает трудности в диагностике и лечении пациентов. Сочетанная боль в шее и плече отмечается у 34% женщин и у 23% мужчин [2]. Скелетно-мышечные проблемы в плече и руке отмечаются у 29% пациентов с достоверной цервикальной радикулопатией (ЦР) [3]. Подобно бедрено-поясничному синдрому (hip-spine syndrome), принятому для обозначения сочетанных болей в пояснице и бедре, некоторые исследователи выделяют шейно-плечевой синдром (neck-shoulder syndrome) [4]. В Японии используется даже специальный термин — «катакори», преимущественно для описания боли и дискомфорта в шейно-плечевой области скелетно-мышечного происхождения [5].

Дифференциация вертеброгенной патологии от первичного заболевания плеча может быть сложной задачей из-за тесной анатомической близости, особенностей иннервации структур шеи и плеча, сходства симптомов и групп пациентов, страдающих этими заболеваниями.

Сенсорная иннервация плечевого комплекса обеспечивается надлопаточным и подмышечными нервами, которые, в свою очередь, берут начало от спинномозговых корешков  $C_{V-VI}$ . Структуры позвоночного сегмента, включая межпозвоночные диски, фасеточные суставы, паравerteбральные мышцы, иннервируются короткими ветвями этих же корешков [6].

Частой причиной диагностических ошибок является развитие проксимальной слабости и амиотрофии, встречающихся как при ЦР, так и при артрогенной амиотрофии, генез которой до сих пор неясен [7].

Приводим клинические наблюдения.

**Пациент К.**, 39 лет, поступил в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета с жалобами на боль в области правого плеча глубинного, «ломающего» характера до 8 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), нарушающую сон, усиливающуюся при разгибании руки. Заболел остро за неделю до обращения, принимал амбулаторно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) без значимого эффекта. Работает менеджером, более 6–8 ч в день за компьютером, о правильности установки монитора не информирован, периодически во время работы отмечал эпизоды дискомфорта в шейной области.

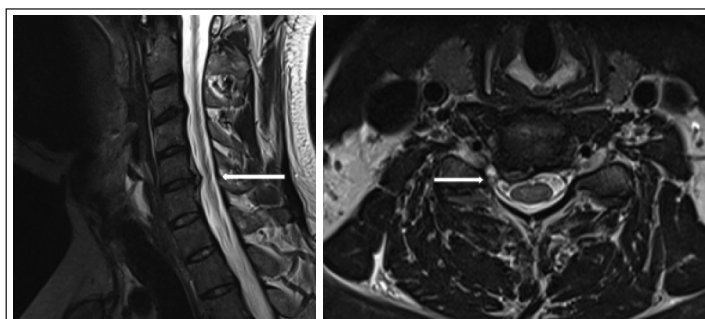
В неврологическом статусе: парезов нет, тонус мышц не изменен, сухожильный рефлекс снижен с *m. biceps brachii* справа, остальные рефлексы сохранены. Расстройств чувствительности и координации нет. При нейроортопедическом обследовании: ограничение латерофлексии вправо, блок на среднем шейном уровне

справа, болезненность в проекции вырезки лопатки и напряжение нижней порции трапецевидной и надостной мышц справа; положительный тест Спурлинга справа, положительный симптом натяжения справа; проба Вальсальвы — отрицательная; дистракционный тест — отрицательный; проба на отведение плеча — нейтральная. Нейроортопедическое обследование плечевого сустава не выявило патологии: активные и пассивные движения в полном объеме, безболезненные; тест дуги Дауборна — безболезненный; тесты Нира, Джоба (тесты на импиджмент-синдром надостной мышцы) — отрицательные; тест наружной ротации; проба Патте (тест на подостную / малую круглую мышцы) — безболезненный; тест на подлопаточную мышцу — отрицательный.

В связи со снижением сухожильного рефлекса с *m. biceps brachii*, а также с положительными результатами тестов на компрессию шейных нервных корешков пациенту была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) ШОП, при которой выявлена латерализованная вправо грыжа диска  $C_{V-VI}$  с компрессией корешка  $C_{VI}$  (рис. 1).

Таким образом, при клиническом обследовании выявлено наличие негрубого вертебрального и миофасциального синдрома на шейном уровне, а также признаков корешкового поражения в виде снижения сухожильного рефлекса с *m. biceps brachii*, провокации боли в тестах Спурлинга и симптома натяжения. Нейровизуализационные находки соответствовали клинической симптоматике. Клинический диагноз: «Острая вертеброгенная правосторонняя цервикобрахиалгия. Грыжа диска  $C_{V-VI}$  справа, компрессионно-ишемическая радикулопатия  $C_{VI}$  слева».

Лечение включало разъяснение пациенту причин боли, доброкачественного характера процесса и благоприятного исхода, отсутствия необходимости использования шины Шанца; даны советы по эргономике работы за компьютером. Показана лечебная гимнастика, проведена мануальная терапия. Медикаментозная терапия: Аэртал 100 мг 2 раза в день, Мидокалм лонг 450 мг 1 раз в день. Проведены две фораминальные блокады (8 мг дексаметазона + 0,5% новокаин). После прове-



**Рис. 1.** МРТ ШОП пациента К., 39 лет: латерализованная вправо грыжа диска  $C_{V-VI}$  с компрессией корешка  $C_{VI}$

**Fig. 1.** MRI of the cervical spine of patient K., 39 years old:  $C_{V-VI}$  disc herniation lateralized to the right with compression of the  $C_{VI}$  root



дения блокады боль регрессировала в тот же день до 4–5 баллов по ЦРШ. Через 2 нед комплексного лечения боль уменьшилась до 2 баллов по ЦРШ, при обследовании через 1 мес — до 1 балла.

**Пациентка Р., 55 лет,** обратилась к неврологу с жалобами на боль в правой плечевой области, в ШОП, до 7–8 баллов по ЦРШ. Боль носила глубокий, «ломящий» характер, иррадиировала в правую руку, усиливалась в ночное время и при длительном пребывании в статическом положении; несколько уменьшалась при отведении руки. Боль возникла исподволь, без видимого провоцирующего момента, около 6–8 нед назад. Хронические заболевания отрицает, работает бухгалтером.

По результатам МРТ ШОП определяются дегенеративные изменения позвоночника, дискоостеофитный комплекс  $C_{III-IV}$ , грыжи дисков  $C_{V-VI}$ ,  $C_{VI-VII}$ , с возможной компрессией корешка  $C_{VI}$  справа (рис. 2).

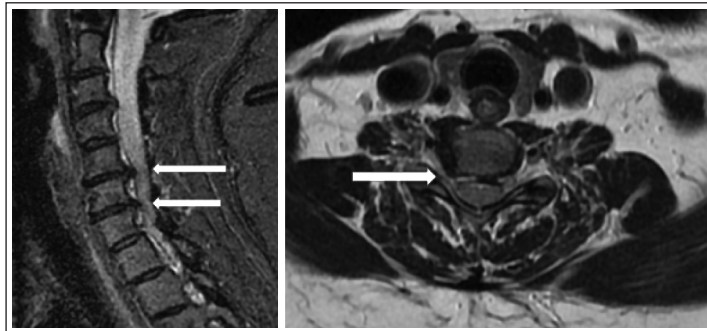
Состояние пациентки было расценено как проявление вертеброгенной цервикальной радикулопатии  $C_{V-VI}$  на фоне диско-радикулярного конфликта. Проводилось лечение витаминами группы В, антиконвульсантами, ипидакрином, НПВП с незначительным эффектом. Было предложено нейрохирургическое вмешательство, перед которым проведена селективная блокада корешков  $C_{V-VI}$  — без эффекта, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию в Клинику нервных болезней Сеченовского Университета.

В неврологическом статусе патологии не выявлено. При нейроортопедическом обследовании: негрубый вертебральный синдром на шейном уровне с ограничением подвижности и блоком в среднешейном отделе справа, напряжение и болезненность нижней порции трапецевидной и надостной мышц справа; тесты Спурлинга, симптом натяжения — отрицательные; проба Вальсальвы — отрицательная; дистракционный тест — отрицательный; проба на отведение плеча — нейтральная. При обследовании правого плечевого сустава — хруст при движении; активные и пассивные движения в плечевом суставе — в полном объеме, безболезненные. Отмечались болезненность в проекции корако-акромиального сочленения, провокация болевых ощущений при отведении руки на  $160^\circ$  дуги Дауборна, в тестах Нира и перекрестного приведения рук («шарфа»). Диагностическая блокада раствором местного анестетика в проекцию корако-акромиального сочленения привела к уменьшению боли на 50% от начального уровня через 30 мин после инъекции.

Таким образом, основной анатомической причиной боли являлась патология корако-акромиального сочленения, что подтвердилось при проведении диагностической блокады этого сустава. Лечение включало разъяснение причин боли, рекомендации по гимнастике и эргономике рабочего места. Медикаментозное лечение включало использование Аэртала 100 мг 2 раза в день, Мидокалма лонг 450 мг/сут, лечебные блокады с раствором местного анестетика с глюкокортикоидом. Через 2 нед проведенного комплексного лечения болевой синдром был полностью купирован.

## Обсуждение

Дифференциальная диагностика истинной причины боли в плече и шее может представлять трудную клиническую задачу; примерно у 25% пациентов наблюдаются сочетание двух болевых синдромов.



**Рис. 2.** МРТ ШОП пациентки Р., 45 лет: дегенеративные изменения позвоночника, дискоостеофитный комплекс  $C_{III-IV}$ , грыжи дисков  $C_{V-VI}$ ,  $C_{VI-VII}$  с возможной компрессией корешка  $C_{VI}$  справа  
**Fig. 2.** MRI of the cervical spine of patient R., 45 years old: degenerative changes of the spine, disc osteophyte complex  $C_{III-IV}$ , herniated discs  $C_{V-VI}$ ,  $C_{VI-VII}$  with possible compression of the  $C_{VI}$  root on the right

ЦР — клиническое состояние, обусловленное компрессией или раздражением одного или нескольких шейных корешков вследствие дегенеративных изменений позвоночника; характеризуется болью, иррадиирующей в одну или обе руки, сопровождается двигательными, рефлекторными и чувствительными расстройствами без признаков поражения спинного мозга [8].

Клиническая симптоматика ЦР в  $2/3$  случаев развивается без явных провоцирующих событий. Частота травм, предшествующих началу ЦР, является низкой и не оказывает влияния на тяжесть клинических проявлений [9, 10]. ЦР обычно проявляется болью простреливающего, жгучего характера, иррадиирующей из шеи в лопаточную область, плечевую область и руку, по ходу иннервации данного корешка; типичны парестезии. Характерно уменьшение боли при отведении руки и заведении ее за голову, в то время как при заболеваниях плечевого сустава боль в таком положении усиливается. При неврологическом обследовании выявляются слабость и гипотрофия мышц соответствующего миотома. Типично выпадение рефлексов. Определяются нарушения чувствительности в зоне соответствующего дерматома. В клинической практике также используют провокационные тесты, которые обладают различной чувствительностью и специфичностью; часть этих тестов направлены на увеличение компрессии корешка и усиление клинической симптоматики, другие — на облегчение боли. Корешковая компрессия маловероятна при отрицательных результатах неврологического обследования.

Особенностью первого представленного клинического случая с ЦР  $C_{V-VI}$  является преобладание боли в области плеча без «длинной иррадиации», значимого невропатического компонента, дерматомных нарушений чувствительности и отсутствия парезов. Это может быть связано с тем, что схема склеротомной иннервации и иррадиации боли при раздражении шейных корешков может существенно отличаться от классического дерматомного и миотомного распределения. Облегчение боли при отведении руки и заведении ее за голову типично для поражения корешка  $C_{VI-VII}$ , но может отсутствовать при корешковом синдроме  $C_{V-VI}$ , как это было показано в клиническом примере. В то же время снижение рефлекса с двуглавой мышцы плеча и усиление



ние боли при проведении тестов Спурлинга и натяжения позволило диагностировать корешковое поражение. Единичные тесты и клинические симптомы ЦР не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, в то же время комплексное обследование позволяет с высокой достоверностью диагностировать ЦР [11]. Все тесты для плечевого сустава были отрицательными. Результаты МРТ-исследования подтвердили наличие дискорадикулярного конфликта, который соответствовал стороне и уровню клинической симптоматики. При оценке компрессии нервного корешка данные нейровизуализации следует интерпретировать только в контексте клинической картины [12].

На шейном уровне, в отличие от поясничного, спинномозговые корешки чаще сдавливаются не за счет мягкотканного компонента грыжи диска в эпидуральном пространстве, а преимущественно в самом корешковом отверстии за счет спондилеза, диско-остеофитного комплекса [12], что отмечалось в приведенных клинических случаях. Помимо компрессии большое значение имеет фактор асептического воспаления [13]. Очевидно, с наличием этого фактора связано быстрое улучшение после проведения блокад с дексаметазоном.

В обновленном систематическом обзоре показана эффективность мультимодального подхода (включающего мануальную терапию ШОП, специальные упражнения для шеи, обучение и когнитивно-поведенческую терапию), сравнимая с эффективностью нейрохирургического лечения [14]. Не рекомендовано использование шейных воротников, вытяжения и низкоинтенсивной лазерной терапии [15]. Национальный институт здравоохранения Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) предлагает использование простых обезболивающих (НПВП, парацетамол), а для лечения невропатических болей — антиконвульсантов и антидепрессантов. Показана эффективность эпидуральных блокад местных анестетиков, в том числе в сочетании с глюкокортикоидами, в лечении ЦР [8].

Во втором клиническом наблюдении представлен клинический случай поражения плеча, который первоначально был расценен как проявление ЦР. Причиной неправильной трактовки явилось сочетание боли в плече с болью в ШОП и иррадиацией боли в руку, что может быть связано с явлениями центральной сенситизации и особенностями склеротомной иннервации [16]. Обнаруженные при МРТ ШОП изменения также явились поводом для неправильной диагностики. Однако проведенное неврологическое обследование не выявило признаков корешкового поражения, данные нейровизуализации не соответствовали клинической симптоматике, что было также подтверждено отрицательным результатом селективной диагностической блокады нервного корешка. Частота ложноположительных результатов МРТ составляет 45%, а ложноотрицательных — 26%, что существенно ограничивает значимость результатов МРТ. Имеются данные о том, что у 10–26% пациентов, оперированных по поводу ЦР, подтвержденной при проведении МРТ ШОП, сохраняется боль в плече, которая, как выяснялось при ревизии, была обусловлена патологией плечевого сустава и околоуставных мягких тканей [17].

В настоящее время описано более 180 клинических тестов при патологии плеча, однако в Кокрейновском обзоре наиболее значимых тестов не выявлено [18]. Клиницисты

применяют свой собственный порядок обследований [19]. Тем не менее физикальное обследование и тестирование плеча с воспроизведением типичного паттерна боли позволяет решить главный вопрос — отличить вертеброгенную боль от патологии плечевого сустава и окружающих его мягких тканей. Проведенное тестирование у нашей пациентки выявило признаки поражения акромиально-ключичного сустава, что было подтверждено диагностической блокадой.

В большинстве случаев в лечении ЦР эффективна консервативная терапия, по особым показаниям — хирургическое вмешательство. Лучшие результаты дает комплексное лечение, включающее немедикаментозные методы (кинезиотерапия, мануальная терапия, эргономические мероприятия, постизометрическая релаксация, гимнастика) и фармакотерапию (НПВП, миорелаксанты, периартикулярное введение глюкокортикоидов и местных анестетиков) [20–22]. Кинезиотерапия является основой эффективного лечения боли в спине и профилактики последующих обострений. Клиническую эффективность продемонстрировали такие техники, как тренинг правильных поз, лечебная физкультура, аэробные упражнения, комплексы на растяжку и укрепление мышц [23].

Отсутствуют преимущества блокад под ультразвуковым или рентгенологическим контролем по сравнению с инъекциями, выполненными без визуализации [24]. В настоящее время нет достаточных доказательств эффективности таких методов лечения, как ультразвук, тейпирование, использование низкоэнергетического лазера и экстракорпоральной ударно-волновой терапии [25].

В представленных клинических случаях для купирования воспаления был назначен оригинальный ацеклофенак Аэртал® («Гедеон Рихтер»). Ацеклофенак характеризуется высокой эффективностью и безопасностью, продемонстрированной во многих мультицентровых клинических исследованиях [26, 27]. В сравнении с неселективными НПВП ацеклофенак более избирателен в отношении подавления активности фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что обуславливает низкие риски развития осложнений, лучшую переносимость и более быстрый эффект в сравнении с другими НПВП [28].

Ацеклофенак обладает как ЦОГ-зависимыми (ингибирование ЦОГ-2), так и ЦОГ-независимыми (подавление продукции и активности провоспалительных молекул) механизмами, что обеспечивает выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект. Основной механизм действия ацеклофенака направлен на ингибирование ЦОГ-2, повышение экспрессии которой отмечается при воспалительных процессах и стимулирует продукцию простагландина Е, что ведет к активации ноцицепторов и развитию у пациентов болевого синдрома. Также ацеклофенак успешно купирует воспаление посредством ингибирования синтеза простагландинов в синовиальной жидкости и снижения экспрессии фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина  $1\beta$  (ИЛ $1\beta$ ). Кроме того, ацеклофенак обладает антиоксидантными свойствами, нейтрализует свободные радикалы и способствует лучшему восстановлению поврежденных тканей [27, 28].

Известным и подтвержденным в клинических исследованиях является хондропротективный эффект ацеклофенака [29–31]. Путем ингибирования выработки металлопротеиназы ацеклофенак подавляет разрушительное действие воспаления на волокна коллагена, необходимые для поддержания нормальной структуры живой ткани [32]. Так-

же, стимулируя синтез антагониста рецепторов провоспалительного ИЛ1 $\beta$  и гликозаминогликанов, ацеклофенак предотвращает разрушение хрящевой ткани [33].

Высокая эффективность ацеклофенака показана в исследовании, проведенном с участием 3604 пациентов с остеоартритом крупных суставов и неспецифической поясничной болью. Так, полное облегчение боли наблюдалось у 59,9% пациентов. Полученные результаты позволяют также говорить о безопасности препарата, превосходящего другие НПВП: нежелательные явления при применении ацеклофенака отмечены у 2,3% пациентов (при приеме других НПВП — от 2,4 до 14,1%) [34].

Боль в спине при неадекватном купировании имеет тенденцию к хронизации [35, 36]. Важным свойством ацеклофенака является также способность предотвращать хронизацию боли. В проекте КАМЕЛИЯ были исследованы 158 больных с вертеброгенными дорсалгиями пояснично-крестцовой локализации (неспецифической болью в нижней части спины). При назначении ацеклофенака (Аэртал, «Гедеон Рихтер») был получен более быстрый противоболевой эффект по сравнению с мелоксикамом, а также более низкий показатель хронизации боли [37]. Эти данные соответствуют результатам ранее проведенного сравнительного исследования ацеклофенака с диклофенаком с участием 227 пациентов с болью в нижней части спины [38].

Для оценки безопасности НПВП по запросу Европейского агентства по контролю лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) был запущен проект SOS (Safety of nonSteroidal antiinflammatory drugs — «безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов»). Данный проект объединил результаты клинических и эпидемиологических исследований, а также оценку семи европейских баз данных применения НПВП у 35 млн пациентов [27]. При применении ацеклофенака не наблюдалось развития сердечной недостаточности, требовавшей госпитализации, что имело место при применении таких популярных неселективных НПВП, как диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам, а также высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 эторикоксиб и рофекоксиб. Кроме того, при назначении ацеклофенака не было отмечено увеличения риска развития ишемического инсульта, тогда как на фоне приема кеторолака и диклофенака этот риск возрастал на 46 и 25% соответственно. Также был зарегистрирован низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема ацеклофенака, который был ниже на 31% в сравнении с диклофенаком и пироксикамом [39, 40].

Вышеприведенные клинические наблюдения демонстрируют, что традиционные представления о том, что для

патологии плеча типична тупая, ноющая боль, не распространяющаяся ниже локтя, а для поражения корешка — жгучая, простреливающая, с наличием парестезий и аллодинии, дерматомного распределения, с иррадиацией до пальцев, могут не соответствовать реальной клинической практике. Таким образом, на основании болевого рисунка невозможно с достаточной степенью уверенности говорить об основном анатомическом источнике боли.

Отмечена значительная корреляция между патологией ШОП и синдромом сдавления ротаторов плеча, которая существенно увеличивается с возрастом. В крупном эпидемиологическом исследовании когорты из более чем 530 тыс. пациентов с патологией ШОП у 16% было выявлено поражение мышц вращательной манжеты плеча, тогда как среди 2 млн пациентов с патологией поясничного отдела позвоночника сопутствующая дисфункция плечевого сустава имела место только у 9% [41]. Отмечены изменения биомеханики ШОП у пациентов, перенесших травму плеча [42, 43].

При сдавлении сухожилий мышц вращательной манжеты плеча достаточно часто выявляются функциональные блоки на среднем шейном уровне. Рефлекторное напряжение мышц, принимающих участие в формировании вращательной манжеты плеча, может способствовать возникновению болевого синдрома и дисфункции плеча; компрессия вегетативных волокон, иннервирующих плечевой сустав, при диско-радикулярном конфликте гипотетически может привести к нарушению суставной трофики. Было показано, что при операциях по пластике вращательной манжеты дополнительная денервация межпозвоночных дисков приводила к снижению интенсивности болевого синдрома в плечевом суставе в послеоперационном периоде [44].

## Заключение

Патологии плеча и позвоночника часто накладываются друг на друга. Знание анатомии, схемы направления боли, кинематики плеча и методов обследования неocenимы для врача при постановке соответствующего диагноза и назначении лечения. Тщательный сбор анамнеза и подробное физикальное обследование в большинстве случаев позволяют определить ШОП или плечо как основной источник заболевания. Для подтверждения диагноза могут использоваться дополнительные визуализационные тесты и селективные инъекции анестетиков. Лечение у таких пациентов должно быть направлено на зону первичного заболевания. Наиболее эффективным является комплексный подход, включающий как медикаментозную терапию (НПВП, миорелаксанты), так и немедикаментозные методы лечения (кинезиотерапия, образовательные программы).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nygren A, Berglund A, von Koch M. Neck-and-shoulder pain, an increasing problem. Strategies for using insurance material to follow trends. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1995;32:107-12.
2. Sommer TG, Frost P, Svendsen SW. Combined musculoskeletal pain in the upper and lower body: associations with occupational mechanical and psychosocial exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015 Nov;88(8):1099-110. doi: 10.1007/s00420-015-1036-z. Epub 2015 Mar 3.
3. Hattrup SJ, Cofield RH. Rotator cuff tears with cervical radiculopathy. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010 Sep;19(6):937-43. doi: 10.1016/j.jse.2010.05.007
4. Simon J, Gehret J, Helber G. Is There A Neck-Shoulder Syndrome? *Global J Anesth Pain Med.* 2019 Feb 05;1(1). doi: 10.32474/GJAPM.2019.01.000103
5. Onda A, Onozato K, Kimura M. Clinical features of neck and shoulder pain (Katakori) in Japanese hospital workers. *Fukushima J Med Sci.* 2022 Aug 18;68(2):79-87. doi: 10.5387/fms.2022-02. Epub 2022 Jun 3.

6. Slipman CW, Plastaras C, Patel R, et al. Provocative cervical discography symptom mapping. *Spine J.* 2005 Jul-Aug;5(4):381-8. doi: 10.1016/j.spinee.2004.11.012
7. Ishiwata S, Izuka Y, Shitara H, et al. The Association Between the Rotator Cuff Status and the Severity and Recovery of Weakness in the Shoulder Abductor Strength in a Case of Proximal Type Cervical Spondylotic Amyotrophy. *Global Spine J.* 2022 Sep;12(7):1375-9. doi: 10.1177/2192568220980441. Epub 2020 Dec 30.
8. Kuijper B, Tans JTT, Schimsheimer RJ, et al. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. A review. *Eur J Neurol.* 2009 Jan;16(1):15-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02365.x
9. Kelsey JL, Githens PB, Walter SD, et al. An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 1984 Jul;66(6):907-14. doi: 10.2106/00004623-198466060-00011
10. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the bone and joint decade 2000–2010 task force on neck pain and its associated disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S199-213. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181644641
11. McDonald MA, Kirsch CFE, Amin BY, et al. ACR Appropriateness Criteria. Cervical Neck Pain or Cervical Radiculopathy. *J Am Coll Radiol.* 2019 May;16(5S):S57-S76. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.023
12. McCartney S, Baskerville R, Blagg S, McCartney D. Cervical radiculopathy and cervical myelopathy: diagnosis and management in primary care. *Br J Gen Pract.* 2018 Jan;68(666):44-6. doi: 10.3399/bjgp17X694361
13. Thoomes EJ, Scholten-Peeters W, Koes B, et al. The effectiveness of conservative treatment for patients with cervical radiculopathy: a systematic review. *Clin J Pain.* 2013;29(12):1073-86. doi: 10.1097/AJP.0b013e31828441fb
14. Mallard F, Wong JJ, Lemeunier N, Cote P. Effectiveness of Multimodal Rehabilitation Interventions for Management of Cervical Radiculopathy in Adults: An Updated Systematic Review from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (Optima) Collaboration. *J Rehabil Med.* 2022 Aug 22;54:jrm00318. doi: 10.2340/jrm.v54.2799
15. Cote P, Wong JJ, Sutton D, et al. Management of neck pain and associated disorders: a clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J.* 2016 Jul;25(7):2000-22. doi: 10.1007/s00586-016-4467-7. Epub 2016 Mar 16.
16. Солоха ОА, Яхно НН. Диагностика и лечение плечелопаточной периаартропатии. *Неврологический журнал.* 2006;(1):26-31. [Soloha OA, Yakhno NN. Diagnostics and treatment of shoulder-scapular periarthopathy. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2006;(1):26-31 (In Russ.)].
17. Khan S, Hameed N, Mazar S, et al. Persistent Shoulder Pain After Anterior Cervical Discectomy and Fusion (ACDF): Another Dual Pathology. *Cureus.* 2021 Mar 5;13(3):e13709. doi: 10.7759/cureus.13709
18. Hanchard NC, Lenza M, Handoll HH, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;2013(4):CD007427. doi: 10.1002/14651858.CD007427.pub2
19. Gismervik SO, Drogset JO, Granviken F, et al. Physical examination tests of the shoulder: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Jan 25;18(1):41. doi: 10.1186/s12891-017-1400-0
20. Challoumas D, Biddle M, McLean M, Millar NL. Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2029581. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.29581
21. Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА, Николаев МД. Пациент с дискогенной радикулопатией: алгоритмы диагностики и лечения. *Медицинский Совет.* 2024;(3):119-26. [Akhmedzhanova LT, Solokha OA, Nikolaev MD. Patient with discogenic radiculopathy: diagnostic and treatment algorithms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(3):119-26 (In Russ.)].
22. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
23. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
24. Zadro J, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided glucocorticoid injection versus injection without image guidance for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 26;8(8):CD009147. doi: 10.1002/14651858
25. Pieters L, Lewis J, Kuppens K, Jochems J. An Update of Systematic Reviews Examining the Effectiveness of Conservative Physical Therapy Interventions for Subacromial Shoulder Pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2020 Mar;50(3):131-41. doi: 10.2519/jospt.2020.8498. Epub 2019 Nov 15.
26. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
27. Исайкина МА, Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ. Эффективность и безопасность ацеклофенака при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 [Isaikina MA, Isaikin AI, Akhmedzhanova LT. Efficacy and safety of aceclofenac in diseases of the musculoskeletal system. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):114-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119 (In Russ.)].
28. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Леонтьева МС, Мандра ЕВ. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61 [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Leont'eva MS, Mandra EV. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):54-61. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-54-61 (In Russ.)].
29. Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ и др. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):61-8. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000589 [Zavodovsky BV, Sivordova LE, Polyakova YuV, et al. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(5):61-8. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000589 (In Russ.)].
30. Kanaki A, Patil RS, Santoshkumar J, Mala RD. Study of Effectiveness, Safety and Tolerability of Aceclofenac, Diclofenac and Paracetamol in Osteoarthritis. *J Evol Med Dental Sci.* 2013 Apr; 2(15):2432-9. doi: 10.14260/jemds/554



31. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139
32. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res.* 2000 Mar;49(3):133-8. doi: 10.1007/s000110050571
33. Maneiro E, Lopez-Armada MJ, Fernandez-Sueiro JL, et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2692-9.
34. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕА и др. Факторы, влияющие на результаты обезболивающей терапии. Результаты российского многоцентрового исследования NOTA (NSAID: открытое исследование эффективности). *Терапевтический архив.* 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].
35. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
36. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
37. Самарцев ИН, Живолупов СА, Нажмудинов РЗ, Яковлев ЕВ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(20):38-49. [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ, Yakovlev EV. Study CAMELLIA: Comparative evaluation of safety and efficacy of aceclofenac and meloxicam short-term use in patients with vertebrogenic dorsalgia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018;(20):38-49 (In Russ.)].
38. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
39. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362
40. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
41. Zhang AL, Theologis AA, Tay B, Feeley BT. The association between cervical spine pathology and rotator cuff dysfunction. *J Spinal Disord Tech.* 2015 May;28(4):E206-11. doi: 10.1097/BSD.0000000000000223
42. Gumina S, Carbone S, Arceri V, et al. The relationship between chronic type III acromioclavicular joint dislocation and cervical spine pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:157. doi:10.1186/1471-2474-10-157
43. Калинин ЕБ, Черняев АВ, Слияков ЛЮ и др. Оценка биомеханических нарушений сустава у пациентов с шейно-плечевым синдромом надплечья. *Российский журнал биомеханики.* 2020;24(3):196-202. [Kalinsky EB, Chernyaev AV, Slinyakov LYU, et al. Assessment of biomechanical disorders of the shoulder joint in patients with cervical-shoulder syndrome after injuries to the upper rum. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics.* 2020;24(3):196-202 (In Russ.)].
44. Пелеганчук АВ, Леонова ОН, Алекперов АА. Дерецепция межпозвоночных дисков шейного отдела позвоночника при пластике сухожилий ротаторной манжеты плечевого сустава. *Хирургия позвоночника.* 2021;18(1):39-46. [Peleganchuk AV, Leonova ON, Alekperov AA. Cervical intervertebral disc denervation during rotator cuff tendon plasty. *Khirurgiya pozvonochnika.* 2021;18(1):39-46 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.02.2024/22.05.2024/23.05.2024

## Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Геден Рихтер». 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.

The article is sponsored by Gedeon Richter. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Голенкова С.С. <https://orcid.org/0000-0003-3791-4909>

Кокшарова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-9131-6120>

Бусоль В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-3785-374X>

Исайкин И.А. <https://orcid.org/0009-0001-6636-7142>



# Когнитивные нарушения при заболеваниях спектра оптиконевромиелита



Вехина Е.А., Касаткин Д.С., Корчевный С.Э., Березняк К.И.

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа иммуноопосредованных воспалительных поражений центральной нервной системы, при которых преимущественно возникает дисфункция и происходит гибель астроцитов, что приводит к вторичному нарушению миелинизации. Наиболее частой локализацией поражения являются зрительный нерв, спинной мозг, ствол мозга (перивентрикулярное и околоводопроводное пространство) и промежуточный мозг. По данным метаанализа 25 исследований, среди 761 пациента с ЗСОНМ в возрасте от 34 до 53 лет распространенность когнитивных нарушений (КН) составила от 3 до 75%, после корректировки этот показатель составил 34%. Наиболее часто выявляемыми КН при ЗСОНМ являются снижение функции внимания и оперативной памяти, скорости обработки информации, а также нарушение вербальной памяти и беглости речи. Существенное влияние на выраженность КН при ЗСОНМ оказывают возраст пациента, длительность заболевания, уровень образования, а также степень инвалидизации и выраженность нарушения функции верхней и нижней конечности. Накопленные данные позволяют говорить о том, что нейродегенеративные нарушения, в том числе КН, свойственны данной патологии. Патогенез КН при ЗСОНМ весьма сложен, включает в себя как механизмы прямого повреждения структур, реализующих когнитивные функции (гиппокамп, префронтальная кора), так и иммунологические аспекты (микроглия, комплемент, интерлейкин 6), что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; заболевания спектра оптиконевромиелита; интерлейкин 6; микроглия; аквапорин-4.

**Контакты:** Дмитрий Сергеевич Касаткин; [dkasatkin@gmail.com](mailto:dkasatkin@gmail.com)

**Для ссылки:** Вехина ЕА, Касаткин ДС, Корчевный СЭ, Березняк КИ. Когнитивные нарушения при заболеваниях спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-117-122

## Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders

Vekhina E.A., Kasatkin D.S., Korchevnyi S.E., Bereznyak K.I.

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

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of immune-mediated inflammatory lesions of the central nervous system that primarily cause dysfunction and death of astrocytes, leading to secondary disruption of myelination. The optic nerve, the spinal cord, the brain stem (periventricular and periaqueductal space) and the diencephalon are most frequently affected sites. According to a meta-analysis of 25 studies, the prevalence of cognitive impairment (CI) in 761 patients with NMOSD aged 34 to 53 years was between 3 and 75%, after adjustment this figure was 34%. The most frequently observed CI in NMOSD are decreased attention and working memory function, reduced information processing speed and impaired verbal memory and fluency. A significant influence on the severity of CI in NMOSD have the patient's age, the duration of the disease, the level of education, the degree of disability and the severity of upper and lower limb dysfunction. The data collected suggest that neurodegenerative disorders, including CI, are characteristic of this pathology. The pathogenesis of CI in NMOSD is very complex and involves both mechanisms of direct damage to structures that perform cognitive functions (hippocampus, prefrontal cortex) and immunological aspects (microglia, complement, interleukin 6), which requires further investigation.

**Keywords:** cognitive impairment; neuromyelitis optica spectrum disorders; interleukin 6; microglia; aquaporin-4.

**Contact:** Dmitry Sergeevich Kasatkin; [dkasatkin@gmail.com](mailto:dkasatkin@gmail.com)

**For reference:** Vekhina EA, Kasatkin DS, Korchevnyi SE, Bereznyak KI. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-117-122

Аутоиммунные заболевания — хронические заболевания, возникающие вследствие потери иммунологической толерантности или иммунного ответа на аутоантигены, имеющие многофакторное происхождение и поражающие конкретные органы или несколько органов тела [1]. Генетика, лекарственные препараты, иммунные реакции, инициируемые агентами окружающей среды и микробиотой, загрязнение воздуха, стресс, низкий уровень витамина D, ле-

карственные препараты, вакцинация, половые гормоны и взаимодействие между генами и окружающей средой являются возможными факторами риска развития аутоиммунного ответа [1]. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа иммуноопосредованных воспалительных состояний центральной нервной системы, при которых преимущественно возникают дисфункция и гибель астроцитов, что приводит к вторичной демиелинизации.

Наиболее частой локализацией поражения являются зрительный нерв, спинной мозг, более редкой локализацией — ствол мозга (перивентрикулярное и околососудистое пространство) и промежуточный мозг [2]. В настоящее время различают серопозитивные и серонегативные по антителам к аквапориному-4 (AQP4) формы заболевания — AQP4(+) и AQP4(-) соответственно [3]. Распространенность ЗСОНМ в Российской Федерации составляет примерно 0,5 на 100 тыс. населения [4], в Ярославской области она несколько выше (1,14 на 100 тыс. населения), что может быть связано с особенностями региона [5].

Умеренные когнитивные нарушения (КН) — снижение высших психических функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнем вследствие органической или функциональной патологии головного мозга, не приводящее к потере социальной автономности (независимости в повседневной активности) [6]. Чаще всего причиной снижения являются нейродегенеративные заболевания, хроническая сосудистая патология, травматическое или метаболическое повреждение мозга, хронические инфекции, злоупотребление токсичными или лекарственными веществами [7].

Под КН обычно понимают нарушение комплексного внимания, исполнительной функции, обучения и памяти, речи, гнозиса/праксиса или социального поведения [8]. Распространенность КН в общей популяции значительная, особенно в среднем, пожилом и старческом возрасте. Так, среди популяции старше 50 лет умеренные КН с преимущественным нарушением памяти встречаются в 10,03% [95% доверительный интервал (ДИ) 7,98–12,27%], а без таковых — в 8,72% (95% ДИ 6,78–10,89%) случаев [9]. Полноценных эпидемиологических данных о встречаемости умеренных КН в популяции младше 50 лет в доступной литературе нами обнаружено не было, но встречаемость деменции в возрасте 30–34 лет составляет 0,0011%, в возрасте 30–64 лет — 0,119% [10].

По данным метаанализа 25 исследований, среди 761 пациента с ЗСОНМ в возрасте от 34 до 53 лет распространенность КН составляла от 3 до 75%, после корректировки значение этого показателя составило 34% [11].

### Особенности КН при ЗСОНМ

Традиционно при оценке клинических показателей при ЗСОНМ, в том числе и касающихся когнитивных функций, используется подход, принятый для пациентов с рассеянным склерозом (РС) [12], что не всегда может быть корректным, так как заболевания существенно различаются по механизму патогенеза, а также по локализации очагов поражения в головном мозге [13].

Наиболее часто выявляемым КН при ЗСОНМ является снижение функции внимания и оперативной памяти, скорости обработки информации [12]. По данным трехсекундного слухового теста последовательного сложения чисел на скорость (Paced Auditory Serial-Addition Task, PASAT) [14], оценивающего внимание, устный счет и оперативную память путем аудиального сложения чисел, в метаанализе шести исследований (n=227) установлено, что пациенты с ЗСОНМ справляются с заданием существенно хуже, чем здоровые добровольцы того же возраста [стандартизованная разность средних (SMD) -0,60; 95% ДИ от -0,81 до -0,39] (p=0,00001) [15]. Аналогичные данные были получены в ме-

таанализе семи исследований (n=249) и при использовании Теста символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) [16], оценивающего внимание и оперативную память при визуальном предъявлении стимулов (SMD -0,73; 95% ДИ от -0,93 до -0,53; p=0,00001). В более позднем метаанализе, включившем дополнительно данные пяти новых исследований, указанные закономерности были подтверждены [17]. Важно отметить, что использование PASAT является более предпочтительным для пациентов с ЗСОНМ, так как при его проведении не важна функция органа зрения, часто страдающая у данной когорты пациентов. При сохранности зрения или при незначительном его снижении результаты тестов сопоставимы [18].

Другим часто встречающимся КН является нарушение вербальной памяти и беглости речи [12], оцениваемых по Калифорнийскому тесту вербального научения (California Verbal Learning Test, CVLT-II) [19] и Тесту устных вербальных ассоциаций (Controlled Oral Word Association Test, COWAT) [20], аналогичные нарушения описываются и у пациентов с РС [21]. При использовании немецкоязычной версии Опросника при рассеянном склерозе (Multiple Sklerose Inventarium Cognition, MUSIC) [22] было выявлено значительное снижение скорости речи, данный показатель был самым низким из всех тестируемых показателей, что, вероятно, связано с языковыми особенностями, но позволяет говорить о высокой распространенности нарушений речи в более сложных языках для пациентов с ЗСОНМ [23]. Тем не менее часть метаанализов не выявляют значимых различий в значениях этого показателя у пациентов с ЗСОНМ по сравнению с группой контроля [21, 24].

Выраженность КН также значительно варьирует в различных публикациях, что может быть связано в том числе с различным средним возрастом пациентов, длительностью заболевания и выраженностью инвалидизации. Так, в исследовании L. Kong и соавт. 2022 г. [21] при оценке 66 пациентов с ЗСОНМ [средний возраст — 37,2 года; значение по Расширенной шкале нарушений жизнедеятельности (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — 2,5 балла] установлено, что умеренные нарушения встречаются в 59,1%, а выраженные — в 10,6% случаев. Следует отметить, что в данном случае степень выраженности КН оценивалась по данным тестов, а не по принятой классификации Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-V): собственно клинической деменции у пациентов с ЗСОНМ не выявлялось.

### Основные патогенетические механизмы

Существенное влияние на выраженность КН при ЗСОНМ оказывают возраст пациента, длительность заболевания, уровень образования, а также степень инвалидизации и выраженность нарушения функции верхней и нижней конечностей [21]. Для ЗСОНМ, помимо более позднего по сравнению с РС возраста дебюта, также характерна более высокая коморбидность [25], в том числе и по другим аутоиммунным заболеваниям [26], что также может оказывать влияние на когнитивные функции. С учетом более старшего возраста пациентов с ЗСОНМ не исключается потенциальная коморбидность и с собственно нейродегенеративными заболеваниями, в частности с болезнью Альцгеймера [27].

Наиболее значимое влияние как на когнитивный статус, так и на результаты тестирования оказывают сопутствующие нарушения эмоционального статуса: распространенность тревожных расстройств составляет в среднем 10,4%, а больших депрессивных эпизодов — 8,9% [25]. Согласно данным шестилетнего проспективного наблюдательного исследования ( $n=217$ ; средний возраст — 52 года), распространенность депрессии в общей когорте пациентов с ЗСОНМ составила 49%, в группе младше 60 лет — 48%, при этом в 12% случаев выраженность депрессии по шкале Бека была значительной [23]. Учитывая высокую распространенность эмоциональных нарушений среди пациентов с орфанным заболеванием, необходима разработка когнитивных тестов, которые позволят оценивать КН в случае коморбидности с депрессией.

При сравнении в исследовании дизайна случай-контроль пациенты с ЗСОНМ имеют более высокие риски развития деменции — 9,04 на 1000 пациенто-лет против 4,56 на 1000 пациенто-лет в группе контроля. Данные риски касаются как развития болезни Альцгеймера (6,25 и 3,55), так и сосудистой деменции (1,64 и 0,53 соответственно). Для пациентов с РС, по данным того же исследования, эти риски существенно выше [28].

В качестве одного из патогенетических механизмов КН для неврологических заболеваний выступает корково-подкорковое разобщение, возникающее вследствие очагового поражения (сосудистого / травматического / демиелинизирующего) подкоркового белого вещества больших полушарий, в более редких случаях — непосредственное поражение коры [29], определяемое при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [30]. Важно отметить, что поражение головного мозга, за исключением вовлечения перивентрикулярного пространства и нижней части мозолистого тела, не является характерным для ЗСОНМ [31]. В ряде работ продемонстрировано наличие паравентрикулярных и субкортикальных очагов, гиперинтенсивных в T2- и FLAIR-режимах, изогипоинтенсивных в режиме T1 у пациентов с ЗСОНМ, однако отмечается, что они являются неспецифическими и потенциально связаны с нормальным старением [32]. В ряде случаев на МРТ выявляются крупные очаги с обширным отеком [33], однако при динамическом наблюдении они имеют тенденцию к значительному уменьшению в размерах и исчезновению [34]. Часть этих очагов могут трансформироваться в гипointенсивные на T1-изображении («полости») [34]. Очаги в коре больших полушарий являются относительно редкими у данной категории пациентов и не могут быть причиной выявляемых КН [31]. По данным исследования на высокопольных томографах (7,0 Т), в когорте европеоидов подобные очаги не выявлялись [35], в азиатской популяции они обнаруживаются в 3–11% случаев [36].

Другое важное проявление прогрессирующих КН на МРТ — тотальная или очаговая атрофия полушарий [37]. Для нейродегенеративных заболеваний основным патогенетическим механизмом в этом случае выступает накопление патологических белков (бета-амилоида, тау-белка, альфа-синуклеина, TDP43) с последующей гибелью нейронов и валеровской дегенерацией их отростков [38]. Долгое время считалось, что прогрессирование не свойственно ЗСОНМ, однако на настоящий момент показано наличие прогрессирующей атрофии головного и спинного мозга

у пациентов с AQP4(+), сопоставимое с таковым у пациентов с РС и существенно превышающее нормативные показатели для здоровых лиц [39]. При динамическом наблюдении (90 пациентов с ЗСОНМ) отмечалось увеличение размеров желудочков мозга, менее выраженное чем в группе пациентов с РС, но существенно большее, чем в группе контроля. Для ЗСОНМ было характерно увеличение размеров боковых и III желудочков при неизменном IV желудочке [40]. Атрофия больших полушарий была значимо выше в исследуемой группе по сравнению с контролем, при этом уменьшение объема мозга было связано со снижением объема как белого, так и серого вещества. Толщина коры и объем подкоркового серого вещества были меньше в группе ЗСОНМ, однако только объем подкорковых ганглиев отрицательно коррелировал с длительностью заболевания [40].

Для более тонкого изучения нормально выглядящего белого вещества используются современные методики МРТ (диффузионно-тензорная, T2\*, перенос намагниченности). В отношении ЗСОНМ исследования продемонстрировали противоречивые результаты: поражение мозга характеризуется более выраженным снижением фракционной анизотропии [41], более легким снижением осевой диффузии, средней диффузии и радиальной диффузии по сравнению с пациентами с РС, а также отсутствием значительных изменений фракционной анизотропии [42] или радиальной диффузии [41] по сравнению с пациентами с РС или здоровыми людьми. В головном мозге при ЗСОНМ была обнаружена повышенная внутримозговая радиальная диффузия по сравнению с таковой при РС [43].

Потенциальной метаболической особенностью и причиной КН у пациентов с ЗСОНМ может быть выявленное в 2022 г. Y. Yang и соавт. [44] по данным одновоксельной магнитно-резонансной спектроскопии снижение уровня ГАМК в медиальной префронтальной коре. Пациенты с ЗСОНМ ( $n=29$ ) продемонстрировали более низкий уровень ГАМК (креатина) в медиальной префронтальной коре по сравнению с группой контроля ( $p=0,028$ ), снижение данного показателя коррелировало со сниженными показателями вербальной памяти ( $r=0,462$ ;  $p=0,027$ ) и внимания ( $r=0,440$ ;  $p=0,035$ ). Также было продемонстрировано снижение плотности связей между корковыми и подкорковыми областями по данным диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с ЗСОНМ ( $n=14$ ) по сравнению с контролем. При этом было установлено наличие двух наиболее поврежденных коннектов: 1) кора лимбической, теменной и затылочной долей слева; 2) кора височной, теменной долей, орбитофронтальной области и базальные ганглии. Степень снижения связности данных сетей продемонстрировала корреляцию с выявляемыми нарушениями внимания, оперативной памяти, скорости обработки информации и исполнительными функциями [45].

На настоящий момент в исследованной литературе не обнаружено данных, подтверждающих накопление тех или иных патологических белков, связанных с нейродегенеративным процессом, в мозге при ЗСОНМ, однако такие данные имеются для пациентов с РС. Так, в цереброспинальной жидкости пациентов с РС при сопоставлении со здоровым контролем наблюдается значимо более высокая концентрация тау-белка [46], вероятно, влияющая на прогрессирование инвалидизации [47].

В последние годы активно обсуждаются и другие патогенетические механизмы, приводящие к КН, в частности

астроцитопатия с нарушением метаболической активности нейронов [29], что может иметь отношение к патогенезу КН при ЗСОНМ. При сопоставлении наличия КН с исследованиями биопсийного материала при ЗСОНМ (шесть случаев, 64 образца) было установлено усиление менингеального воспаления, включая CD45-RO-позитивные Т-клетки, CD20<sup>+</sup> В-клетки и основные гистосовместимые клетки класса II, в отличие от контроля [24]. При этом отсутствуют характерные для РС [48] менингеальные фолликулы [24]. Во всех случаях ЗСОНМ наблюдалось сохранение иммунореактивности основного белка миелина и Nogo-A-позитивных клеток в коре головного мозга и отсутствие признаков демиелинизации коры или потери олигодендроцитов в сером веществе, в отличие от случаев РС [24]. Во всех слоях коры головного мозга наблюдалось большое количество реактивных астроцитов с набухшими телами клеток, прозрачной цитоплазмой, заметными ядрами и многочисленными удлинёнными и тонкими отростками, без периваскулярной экспозиции комплемента (C9neo). Иммунореактивность AQP4 и глиального кислого фибриллярного белка астроцитов (GFAP) разительно отличалась между слоями: потеря иммунореактивности GFAP и AQP4 на большинстве астроцитов была очевидна в корковом слое I мозга при сохранности таковой в слоях II–VI, что является уникальным для ЗСОНМ [24]. Также обнаруживалось значительное снижение плотности корковых нейронов в слоях II, III и IV в мозге при ЗСОНМ во всех областях коры, кроме зрительной и сенсомоторной, по сравнению с контрольным мозгом [24]. Гиппокамп, традиционно связываемый с функцией памяти, является одной из областей, богатых белками водных каналов, в том числе AQP4 [49]. Снижение числа астроцитов в области гиппокампов приводит к нарушению оборота синапсов, необходимого для гомеостаза нейронной цепи. В норме астроциты обычно уничтожают избыточные возбуждающие гиппокампальные синапсы, что приводит к полному стиранию паттернов связей у взрослых в области CA1 в течение нескольких недель [50]. Потеря астроцитов и/или потеря астроцитарного AQP4 также приводит к потере реактивности Na<sup>+</sup>-зависимого транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2) [51]. Экспериментальные данные, полученные на крысиной модели, были подтверждены патоморфологическим исследованием гиппокампов пациентов с ЗСОНМ [51, 52]. Имеющиеся данные позволяют предположить важную роль нарушения гомеостаза глутамата в патогенезе КН при ЗСОНМ [53].

#### Потенциальные точки приложения терапевтических воздействий

Диффузная активация микроглии [54] и хроническое повышение уровней провоспалительных цитокинов [55] рассматриваются как один из механизмов формирования КН при нейродегенеративных заболеваниях. Микроглия

рассматривается как одна из важных перспективных мишеней в терапии возрастных КН и болезни Альцгеймера [56]. Вероятно, повреждение аксонов при нейродегенеративных заболеваниях может быть связано с активацией системы комплемента, основным источником которого в центральной нервной системе является микроглия (компонент C1q) [56]. Нокаут конвертазы C3-компонента комплемента защищает от возрастной потери синапсов и нейронов в гиппокампе и приводит к улучшению памяти и пространственного обучения у мышей [57]. Введение AQP4 антител эндolumбально в мышинной модели приводило к повышению выделения C3-компонента комплемента астроцитами и повышению экспрессии рецептора к C3a на микроглии [58]. Использование ингибиторов системы комплемента потенциально может иметь успех в терапии КН при ЗСОНМ с антителами к AQP4 [59].

Значимым звеном в патогенезе ЗСОНМ является также интерлейкин 6 (ИЛ6), являющийся точкой приложения некоторых препаратов для профилактики обострений [60]. Пациенты с ЗСОНМ и высоким уровнем ИЛ6 характеризуются более тяжелым течением заболевания, более высоким уровнем инвалидизации и более коротким интервалом между обострениями [60]. С другой стороны, нарушение обмена ИЛ6 ассоциировано с нарушением механизмов памяти и обучения [61]; доказано значительное влияние ИЛ6 на прогрессирование болезни Альцгеймера: высокая концентрация цитокина ассоциирована с большей скоростью прогрессирования КН, увеличением размеров желудочков [62], а также с более низким баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [63]. Аналогичные данные были получены в исследовании пациентов с ЗСОНМ (n=55): высокий уровень ИЛ6 обратно коррелировал с данными Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

#### Заключение

До недавнего времени инвалидизация при ЗСОНМ рассматривалась исключительно в контексте обострения и неврологического дефицита, возникающего вследствие острого повреждения головного и спинного мозга. Однако накопленные данные позволяют говорить о том, что нейродегенеративные нарушения, в том числе КН, также свойственны этой патологии. Патогенез КН при ЗСОНМ весьма сложен, включает в себя как механизмы прямого повреждения структур, реализующих когнитивные функции (гиппокамп, префронтальная кора), так и иммунологические аспекты (микроглия, комплемент, ИЛ6), что требует дальнейшего изучения. Имеющаяся патогенетическая терапия, влияющая на систему комплемента и ИЛ6, вероятно, может оказывать положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с ЗСОНМ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, et al. The Autoimmune Ecology. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:139. doi: 10.3389/fimmu.2016.00139
2. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):964-8. doi: 10.1001/archneur.63.7.964
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.



4. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasil'ev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
5. Вехина ЕА, Шумаков ИЕ, Матсон МД и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита в Ярославской области. *Нервные болезни*. 2023;(1):40-7. [Vekhina EA, Shumakov IE, Matson MD, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in the Yaroslavl region. *Nervnye bolezni*. 2023;(1):40-7 (In Russ.)].
6. Ganguli M. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? *Neurology*. 2013 Dec 3;81(23):2045-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000436944.01023.e5. Epub 2013 Oct 30.
7. Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, et al. Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Sep-Oct;23(5):368-76. doi: 10.1097/HRP.0000000000000084
8. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181. Epub 2014 Sep 30.
9. Bai W, Chen P, Cai H, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022 Aug 2;51(8):afac173. doi: 10.1093/ageing/afac173
10. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021 Sep 1;78(9):1080-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2161
11. Moghadasi AN, Mirmosayyeb O, Mohammadi A, et al. The prevalence of cognitive impairment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102757. doi: 10.1016/j.msard.2021.102757. Epub 2021 Jan 15.
12. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):84-8. doi: 10.1001/archneurol.2007.16
13. Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, et al. Cognitive and affective assessments of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) patients utilizing computerized touch panel-type screening tests. *Intern Med*. 2014;53(20):2281-90. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2571. Epub 2014 Oct 15.
14. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977 Apr;44(2):367-73. doi: 10.2466/pms.1977.44.2.367
15. Meng H, Xu J, Pan C, et al. Cognitive dysfunction in adult patients with neuromyelitis optica: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1549-58. doi: 10.1007/s00415-016-8345-3. Epub 2016 Dec 1.
16. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2010 Feb;16(2):228-37. doi: 10.1177/1352458509354552. Epub 2009 Dec 22.
17. Oertel FC, Schliesseit J, Brandt AU, et al. Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features. *Front Neurol*. 2019 Jun 12;10:608. doi: 10.3389/fneur.2019.00608
18. Chavarro VS, Bellmann-Strobl J, Zimmermann HG, et al. Visual system damage and network maladaptation are associated with cognitive performance in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102406. doi: 10.1016/j.msard.2020.102406. Epub 2020 Jul 17.
19. Delis DC, Freeland J, Kramer JH, et al. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Feb;56(1):123-30. doi: 10.1037//0022-006x.56.1.123
20. Ruff RM, Light RH, Parker SB, et al. Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol*. 1996;11(4):329-38.
21. Kong L, Lang Y, Wang X, et al. Identifying different cognitive phenotypes and their relationship with disability in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2022 Sep 16;13:958441. doi: 10.3389/fneur.2022.958441
22. Calabrese P, Kalbe E, Kessler J. Ein neuropsychologisches Screening zur Erfassung kognitiver Störungen bei MS-Patienten. Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *Psychoneuro*. 2004;30(7):384e8. doi: 10.1055/s-2004-831083
23. Hümmert MW, Stern C, Paul F, et al. Cognition in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A prospective multicentre study of 217 patients (CogniNMO-Study). *Mult Scler*. 2023 Jun;29(7):819-31. doi: 10.1177/13524585231151212. Epub 2023 Feb 14.
24. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):65-76. doi: 10.1002/ana.23721
25. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, et al. Frequency of comorbidities in Neuromyelitis Optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102685. doi: 10.1016/j.msard.2020.102685. Epub 2020 Dec 9.
26. Gholizadeh S, Exuzides A, Lewis KE, et al. Clinical and epidemiological correlates of treatment change in patients with NMOSD: insights from the CIRCLES cohort. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):2048-58. doi: 10.1007/s00415-022-11529-6. Epub 2022 Dec 24.
27. Fujisawa C, Saji N, Takeda A, et al. Early-onset Alzheimer Disease Associated With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2023 Jan-Mar 01;37(1):85-7. doi: 10.1097/WAD.0000000000000517. Epub 2022 Jul 18.
28. Cho EB, Jung SY, Jung JH, et al. The risk of dementia in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2023 Jun 15;17:1214652. doi: 10.3389/fnins.2023.1214652
29. Grosset L, Jouvent E. Cerebral Small-Vessel Diseases: A Look Back from 1991 to Today. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(2):131-7. doi: 10.1159/000522213. Epub 2022 Feb 21.
30. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 15;64(4):273-80. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024. Epub 2008 May 8.
31. Wang KY, Chetta J, Bains P, et al. Spectrum of MRI brain lesion patterns in neuromyelitis optica spectrum disorder: a pictorial review. *Br J Radiol*. 2018 Jun;91(1086):20170690. doi: 10.1259/bjr.20170690. Epub 2018 Feb 5.
32. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18.
33. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler*. 2009 Sep;15(9):1113-7. doi: 10.1177/1352458509106613. Epub 2009 Jul 22.
34. Kim SH, Huh SY, Hyun JW, et al. A longitudinal brain magnetic resonance imaging study of neuromyelitis optica spectrum disorder. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108320. doi: 10.1371/journal.pone.0108320
35. Sinnecker T, D'Err J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8. Epub 2012 Aug 1.
36. Kim W, Lee JE, Kim SH, et al. Cerebral Cortex Involvement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *J Clin Neurol*. 2016 Apr;12(2):188-93. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.188. Epub 2016 Jan 28.
37. Calandrelli R, Panfili M, Onofri V, et al. Brain atrophy pattern in patients with mild cognitive impairment: MRI study. *Transl Neurosci*. 2022 Sep 27;13(1):335-48. doi: 10.1515/tnsci-2022-0248
38. Spiess-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins

- in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2017 Aug;134(2):187-205. doi: 10.1007/s00401-017-1709-7. Epub 2017 Apr 11.
39. Masuda H, Mori M, Hirano S, et al. Silent progression of brain atrophy in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jan;93(1):32-40. doi: 10.1136/jnnp-2021-326386. Epub 2021 Aug 6.
40. Tian DC, Xiu Y, Wang X, et al. Cortical Thinning and Ventricle Enlargement in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2020 Aug 27;11:872. doi: 10.3389/fneur.2020.00872
41. Cacciaguerra L, Rocca MA, Storelli L, et al. Mapping white matter damage distribution in neuromyelitis optica spectrum disorders with a multimodal MRI approach. *Mult Scler.* 2021 May;27(6):841-54. doi: 10.1177/1352458520941493. Epub 2020 Jul 16.
42. Kato S, Hagiwara A, Yokoyama K, et al. Microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Evaluation by advanced diffusion imaging. *J Neurol Sci.* 2022 May 15;436:120205. doi: 10.1016/j.jns.2022.120205. Epub 2022 Feb 24.
43. Klawiter EC, Xu J, Naismith RT, et al. Increased radial diffusivity in spinal cord lesions in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Sep;18(9):1259-68. doi: 10.1177/1352458512436593. Epub 2012 Feb 21.
44. Yang Y, Rui Q, Han S, et al. Reduced GABA levels in the medial prefrontal cortex are associated with cognitive impairment in patients with NMOSD. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Feb;58:103496. doi: 10.1016/j.msard.2022.103496. Epub 2022 Jan 4.
45. Cho EB, Han CE, Seo SW, et al. White Matter Network Disruption and Cognitive Dysfunction in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2018 Dec 17;9:1104. doi: 10.3389/fneur.2018.01104
46. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm (Vienna).* 2006 Mar;113(3):339-45. doi: 10.1007/s00702-005-0327-z. Epub 2005 Jul 6.
47. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Cerebrospinal Tau levels as a predictor of early disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103231. doi: 10.1016/j.msard.2021.103231. Epub 2021 Aug 29.
48. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Oct;68(4):477-93. doi: 10.1002/ana.22230
49. Szu JI, Binder DK. The Role of Astrocytic Aquaporin-4 in Synaptic Plasticity and Learning and Memory. *Front Integr Neurosci.* 2016 Feb 24;10:8. doi: 10.3389/fnint.2016.00008
50. Attardo A, Fitzgerald JE, Schnitzer MJ. Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. *Nature.* 2015 Jul 30;523(7562):592-6. doi: 10.1038/nature14467. Epub 2015 Jun 22.
51. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med.* 2008 Oct 27;205(11):2473-81. doi: 10.1084/jem.20081241. Epub 2008 Oct 6.
52. Zakani M, Nigritinou M, Ponleitner M, et al. Paths to hippocampal damage in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2023 Apr;49(2):e12893. doi: 10.1111/nan.12893
53. McKee CG, Hoffos M, Vecchiarelli HA, et al. Microglia: A pharmacological target for the treatment of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 9;14:1125982. doi: 10.3389/fphar.2023.1125982
54. Romero-Sevilla R, Lopez-Espuela F, Fuentes JM, et al. Role of Inflammatory Cytokines in the Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Prospective Study. *Curr Alzheimer Res.* 2022;19(1):68-75. doi: 10.2174/1567205019666220127102640
55. Dejanovic B, Huntley MA, De Maziere A, et al. Changes in the Synaptic Proteome in Tauopathy and Rescue of Tau-Induced Synapse Loss by C1q Antibodies. *Neuron.* 2018 Dec 19;100(6):1322-1336.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.014. Epub 2018 Nov 1.
56. Györfy BA, Kun J, Török G, et al. Local apoptotic-like mechanisms underlie complement-mediated synaptic pruning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jun 12;115(24):6303-8. doi: 10.1073/pnas.1722613115. Epub 2018 May 29.
57. Moinfar Z, Zamvil SS. Microglia complement astrocytes in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2020 Aug 3;130(8):3961-4. doi: 10.1172/JCI138804
58. Saab G, Munoz DG, Rotstein DL. Chronic Cognitive Impairment in AQP4+ NMOSD With Improvement in Cognition on Eculizumab: A Report of Two Cases. *Front Neurol.* 2022 May 13;13:863151. doi: 10.3389/fneur.2022.863151
59. Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler.* 2010 Dec;16(12):1443-52. doi: 10.1177/1352458510379247. Epub 2010 Aug 25.
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem.* 2014 Nov;115:68-77. doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.008. Epub 2014 Aug 21.
61. Leung R, Proitsi P, Simmons A, et al. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013 Jun 10;8(6):e64971. doi: 10.1371/journal.pone.0064971
62. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res.* 2012 Jul;37(7):1554-9. doi: 10.1007/s11064-012-0750-0. Epub 2012 Mar 22.
63. Li JY, Xue HR, Wang L, et al. Relationship of immune cells with disability and cognitive impairment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Oct;27(20):9721-8. doi: 10.26355/eurrev\_202310\_34143

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
29.01.2024/25.04.2024/26.04.2024

#### 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.

The article is sponsored by Generium. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Вехина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6314-2706>  
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>  
Корчевный С.Э. <https://orcid.org/0009-0007-3728-1407>  
Березняк К.И. <https://orcid.org/0009-0009-7946-7060>



# Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему)

Ализаде Х.И., Рагимова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

*Психотические нарушения при болезни Паркинсона — распространенные немоторные проявления, оказывающие негативное влияние на качество жизни пациентов и ассоциированные с неблагоприятным прогнозом течения болезни. В основе развития и прогрессирования психотических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона лежит сочетание экзогенных и эндогенных механизмов, таких как дисбаланс нейромедиаторных систем, действие противопаркинсонических препаратов, индивидуальные особенности течения заболевания и структурные нейродегенеративные изменения головного мозга. Учитывая гетерогенность психотических симптомов и отсутствие стандартизированных диагностических критериев, вопросы своевременного выявления и выбора терапевтической тактики являются актуальными и требуют особого внимания неврологов и психиатров в клинической практике. В данном обзоре освещены современные представления о феноменологии, факторах риска, патогенезе и подходах к терапии.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; психоз; психотические нарушения; зрительные галлюцинации; малые галлюцинации; бред; атипичные нейролептики.

**Контакты:** Хадиджа Интигам кызы Ализаде; [Chadi19966@mail.ru](mailto:Chadi19966@mail.ru)

**Для ссылки:** Ализаде ХИ, Рагимова АА, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129

*Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem)*

Alizade Kh.I., Ragimova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

*Psychotic disorders in Parkinson's disease (PD) are common non-motor manifestations that have a negative impact on the quality of life of patients and are associated with an unfavourable prognosis. The development and progression of psychotic symptoms in patients with PD is due to a combination of exogenous and endogenous mechanisms, such as an imbalance of neurotransmitter systems, the effect of antiparkinsonian drugs, individual characteristics of the disease course and structural neurodegenerative changes in the brain. Given the heterogeneity of psychotic symptoms and the lack of standardized diagnostic criteria, issues of timely identification and choice of therapeutic tactics are important and require special attention from neurologists and psychiatrists in clinical practise. This review highlights modern ideas on phenomenology, risk factors, pathogenesis and therapeutic approaches.*

**Keywords:** Parkinson's disease; psychosis; psychotic disorders; visual hallucinations; minor hallucinations; delusion; atypical neuroleptics.

**Contact:** Khadija Intigam kzy Alizadeh; [Chadi19966@mail.ru](mailto:Chadi19966@mail.ru)

**For reference:** Alizade KhI, Ragimova AA, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129

Болезнь Паркинсона (БП) — это мультифакторное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся моторными и широким спектром немоторных нарушений, таких как нейропсихиатрические симптомы (психоз, аффективные нарушения, нарушение импульсного контроля, когнитивные нарушения), вегетативные расстройства (ортостатическая гипотензия, повышенное потоотделение, ургентальная и желудочно-кишечная дисфункция), расстройства сна, сенсорные и другие нарушения [1–4].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):123–129

Среди различных двигательных нарушений психотические нарушения при БП (ПБП) являются одним из клинически значимых и инвалидирующих симптомов, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, низким качеством жизни, высокой смертностью, значительным стрессом для пациента и лиц, осуществляющих уход, а также с длительным пребыванием в домах престарелых [5–7]. По данным разных исследований, распространенность психотических симптомов при БП варьирует



от 16 до 75% [6–8]. Причины такой вариабельности включают различные методы оценки и скрининга, используемые в эпидемиологических исследованиях, отсутствие простых и стандартизированных критериев для выявления психотических расстройств, отсутствие стандартизированной классификации психотических симптомов [7, 8]. Помимо этого, такая огромная разница обусловлена тем, что феноменология и частота психоза различаются на разных стадиях течения БП: для ранних стадий более характерны «доброкачественные» галлюцинации, которые в начале заболевания не влияют на качество жизни, поэтому зачастую пациенты не придают им значения и при обращении к врачам не сообщают о наличии данных нарушений. Выявление ранних психотических нарушений затрудняет отсутствие чувствительных инструментов [9]. Частота и тяжесть ПБП постепенно нарастают с прогрессированием заболевания: на поздних стадиях заболевания психотические феномены приобретают более стойкую картину и носят угрожающий характер, что является причиной обращения к неврологам и психиатрам, а встречаемость психотических нарушений достигает 50–70% [7, 8]. Продольные исследования показали, что распространенность психоза у пациентов с БП имеет тенденцию к увеличению с течением времени [10]. В ретроспективном исследовании A. Yogiaka и соавт. [11], включающем 1453 пациента с БП, было обнаружено, что у 53,9% пациентов с поздним началом БП и у 22,1% пациентов с ранним началом БП психотические нарушения развились через 12 лет после дебюта заболевания. Более того, незначительные галлюцинации, такие как галлюцинации «присутствия» или галлюцинации «прохождения», могут встречаться на домоторных стадиях у трети пациентов с БП, не получавших противопаркинсоническую терапию [12]. По прогнозам D. Weintraub [10], более чем у половины пациентов с БП по мере прогрессирования заболевания разовьется по крайней мере один психотический симптом.

Принимая во внимание высокую распространенность ПБП, особенно на поздних стадиях заболевания, гетерогенность психотических симптомов, отсутствие стандартизированных диагностических инструментов, а также особенности механизмов действия противопаркинсонических и антипсихотических препаратов, вопросы своевременного выявления и выбора терапевтической тактики являются актуальными и требуют особого внимания неврологов и психиатров в клинической практике. В данном обзоре мы рассмотрим вопросы, касающиеся диагностики, феноменологии, факторов риска, патогенеза и подходов к терапии ПБП, а также будущие направления исследований – перспективные методы лечения этих нарушений.

#### Феноменология психоза при БП

Стандартизированной классификации психотических нарушений не существует. Спектр ПБП включает множество симптомов неправильного восприятия: малые галлюцинации (экстракампинные феномены, которые включают галлюцинации «присутствия» и галлюцинации «прохождения», иллюзии), хорошо структурированные или истинные галлюцинации различных модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные, вкусовые, висцеральные, мультимодальные), бредовые расстройства, нарушения идентификации, делирий [1, 10, 12, 13]. Из всех выше-

упомянутых симптомов наиболее часто наблюдаемыми проявлениями ПБП являются малые галлюцинации и зрительные галлюцинации (ЗГ) [13]. основополагающие исследования G. Fenelon и соавт. [6, 14] показали, что малые галлюцинации являются наиболее распространенным и ранним типом психотических нарушений при БП.

Малые галлюцинации представлены тремя феноменами ложного восприятия:

1. Галлюцинации «присутствия», которые характеризуются ощущением присутствия какого-либо объекта или субъекта (часто это люди или животные) в непосредственной близости от человека, в отсутствие явного сенсорного стимула. Галлюцинации «присутствия» в основном возникают, когда пациенты находятся одни [14].
2. Галлюцинации «прохождения» описываются как мимолетное видение людей, животных или их теней, возникающее на периферии поля зрения пациента. На этом этапе характерно исчезновение внезапно появляющихся образов, когда пациент начинает фокусировать на них свой взгляд [12, 13].
3. Иллюзии характеризуются кратковременным искажением восприятия реально существующих предметов. Например, цветы на обоях могут восприниматься как насекомые или лампа, стоящая в углу затемненной комнаты, воспринимается как человек. Развитию иллюзий способствуют недостаточное освещение и нарушение зрения [13]. В исследовании Y. Nishio и соавт. [15] было показано, что кинетопсия (неподвижные объекты, воспринимаемые как движущиеся) и иллюзии неверной идентификации объектов были наиболее распространенными типами зрительных иллюзий у пациентов с БП.

ЗГ представляют собой непроизвольно возникающие яркие образы, появляющиеся в отсутствие реального объекта. ЗГ у пациентов с БП в дебюте заболевания описываются простыми феноменами искаженного восприятия – это могут быть различные геометрические фигуры, движущиеся в окружающем пространстве, которые появляются на несколько секунд или минут. По мере прогрессирования заболевания галлюциноз приобретает более сложную клиническую картину, характеризующуюся определенными видениями, имеющими форму (люди, животные). При этом галлюцинаторные образы могут взаимодействовать между собой, приобретать кинетические свойства и сопровождаться бредовой симптоматикой. Вышеописанные галлюцинации возникают преимущественно при тусклом освещении, особенно в вечернее время [16, 17]. Сохранение понимания этих ЗГ зависит от сопутствующих когнитивных нарушений [6, 8].

Галлюцинации иных модальностей встречаются гораздо реже. В лонгитюдном исследовании A.H. Lee и D. Weintraub [18], включающем 191 пациента с БП без деменции, было обнаружено, что только у 6,8% пациентов из этой выборки присутствовали слуховые галлюцинации (СГ). В недавнем метаанализе, включающем 26 исследований, распространенность СГ достигала 8,9%. Наиболее распространенным типом СГ были вербальные галлюцинации, которые представляли собой нечеткие или непонятные человеческие голоса, исходящие извне головы пациента («истинные» галлюцинации) и возникающие за пределами поля



зрения. Также описывались невербальные галлюцинации, проявляющиеся неодушевленными и одушевленными звуками (звонок в дверь, ходьба по ступенькам, выстрел пули, лай собак, рычание тигров и львов). По данным вышеупомянутого метаанализа, ЗГ и СГ с течением заболевания превращаются в мультимодальные галлюцинации: СГ сопровождают ЗГ и соответствуют им по содержанию (например, пациент слышит голоса привидевшихся людей) [19].

Бредовые расстройства также описаны в структуре ПБП, их выявляемость достигает 29,4% среди всего спектра психоза на поздних стадиях БП [8]. Наиболее часто встречаются бред ущерба, ревности (синдром Отелло), бред преследования, эротоманический бред [13, 20].

Кроме того, имеются данные об особой разновидности бредоподобных нарушений, связанных с нарушением идентификации личности. Среди данной группы расстройств описаны: синдром Котара, или нигилистический бред, проявляющийся отрицанием собственного существования [21]; синдром Капгра, или бред ложного узнавания, который характеризуется стойким убеждением больного, что члена семьи заменили идентично выглядящим двойником [22].

Делирий характеризуется эпизодами острого помрачения сознания, сопровождающегося нарушением ориентации во времени и пространстве, грубым нарушением внимания, расстройством восприятия и мышления. Для данного состояния характерны мультимодальные галлюцинации и вторичный бред. По данным разных исследований, распространенность делирия варьирует от 0,3 до 60%. Наиболее подвержены развитию делириозного состояния стационарные пациенты с длительным стажем заболевания, деменцией, наличием сопутствующей инфекции, а также пациенты после глубокой стимуляции головного мозга [1, 23].

### Факторы риска ПБП

Выявлены разнообразные факторы риска ПБП. К основным предрасполагающим факторам относят пожилой возраст, длительность заболевания, нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, когнитивные нарушения, депрессию, нарушения зрения [8, 11]. Кроме того, считается, что пациенты с нарушением походки по типу застываний, выраженными аксиальными и постуральными нарушениями, с акинетико-ригидной формой БП, с поздним дебютом заболевания более подвержены развитию психотических нарушений [24].

Особую роль в развитии ПБП играют противопаркинсонические и антихолинергические препараты. Длительное применение почти всех видов противопаркинсонических средств может спровоцировать психотические симптомы. В крупномасштабном проспективном исследовании с наблюдением в течение 12 лет высокие дозы леводопы способствовали развитию галлюцинаций и бредовых расстройств [25]. По сравнению с леводопой риск психоза увеличивается при приеме агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). В нескольких исследованиях была показана значимая связь между приемом АДР и риском возникновения ПБП [26, 27]. Кроме того, другие препараты, применяемые при лечении БП, такие как амантадин, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), антихолинергические средства, также могут увеличить риск ПБП [28, 29].

В настоящее время активно изучается генетическая предрасположенность к ПБП. Предметом изучения являются полиморфные варианты генов апополипротеина Е (*APOE*), системы холецистокинина (*CCK*) и серотонина, переносчиков дофамина, дофаминовых рецепторов, генов *COMT*, *SNCA*, генов тау-белка, ассоциированного с микротрубочками (*MAPT*), и ряда других генов. Наличие аллеля эpsilon 4 гена *APOE* связано с более высоким риском возникновения ЗГ, а также может привести к более раннему развитию психотических нарушений у пациентов с БП. Также имеются данные об ассоциации ПБП с полиморфизмами генов *CCK*. Что касается других вышеперечисленных генов, выводы большинства исследований в отношении прогнозирования психотических симптомов у пациентов с БП были противоречивыми [30].

### Патогенез ПБП

Считается, что развитие ПБП связано с сочетанием экзогенных (в первую очередь, влияние противопаркинсонических препаратов) и эндогенных факторов, связанных с дисфункцией нейромедиаторных систем головного мозга и с особенностями дегенеративного процесса [31].

Дисбаланс между дофаминергической и серотонинергической системами является одним из ключевых факторов, участвующих в формировании ПБП. Чрезмерная стимуляция мезолимбической системы, опосредованная действием леводопы и АДР, вносит определенный вклад в развитие психотических нарушений [32]. Аномальная активация особого подтипа рецептора серотонина — 5-НТ2А — также способствует возникновению ПБП [33]. О влиянии серотонинергической системы свидетельствует эффективность некоторых антипсихотических препаратов — клозапина, оказывающего блокирующее действие на 5-НТ2А-рецепторы, и недавно зарегистрированного препарата пимавансерин, действующего как антагонист / обратный агонист серотониновых 5-НТ2А-рецепторов [34, 35].

Вместе с тем не менее важное значение в развитии ПБП играет снижение активности холинергической системы, вызванное дегенерацией базального ядра Мейнерта и педункулопонтинного ядра. По данным морфологических исследований и нейровизуализационного исследования с использованием воксельной морфометрии, отмечается дегенерация значительного количества холинергических нейронов в педункулопонтинном ядре при БП [36, 37].

Значимая роль в формировании ЗГ при БП отводится структурным изменениям в нескольких областях головного мозга, ответственных за обработку зрительной информации и участвующих в когнитивных процессах. В ряде нейровизуализационных исследований было показано, что у пациентов с БП и наличием ЗГ атрофические процессы, изменение перфузии и метаболизма могут затрагивать лобную, затылочную, височную, теменную, островковую доли, базальные ганглии, лимбические и паралимбические структуры [38, 39].

### Скрининг и диагностика ПБП

В 2007 г. рабочей группой Национального института неврологических расстройств и инсульта / Национального института психического здоровья (NINDS/NIMH) были установлены консенсусные диагностические критерии ПБП, которые включают постоянное или интермиттирующее по-

явление по крайней мере одного из следующих психотических симптомов: сформированные или незначительные галлюцинации, иллюзии или бредовые нарушения — на протяжении более чем 1 мес после дебюта БП. При этом исключены другие расстройства, характеризующиеся подобной симптоматикой (прежде всего, первичные психические расстройства), а основная клиническая картина соответствует диагностическим критериям БП [40].

Высокая частота и распространенность психотических нарушений на разных стадиях БП и связанный с этим риск смертности обуславливают важность рутинного скрининга психотических феноменов начиная с ранних стадий БП. Особенности феноменологии ранних психотических проявлений и отсутствие чувствительных инструментов затрудняют диагностику ПБП. Однако выявление незначительных галлюцинаций уже на ранней стадии заболевания может иметь решающее значение для разработки индивидуальных терапевтических стратегий и прогнозирования долгосрочного результата [11].

Существующие на сегодняшний день различные рейтинговые шкалы для оценки ПБП: Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), Нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric inventory, NPI), Шкала оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS), Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), Шкала краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), Рейтинговая шкала паркинсонического психоза (Parkinson Psychosis Rating Scale, PPRS) — не отражают всю феноменологию паркинсонического психоза и не адаптированы для рутинного использования в клинической практике. Данные шкалы не позволяют оценить частоту, распространенность и тяжесть всех отдельных симптомов среди всего спектра ПБП и используются в основном в клинических исследованиях для отслеживания психотических нарушений в динамике [41].

#### Подходы к терапии ПБП

Подходы к лечению психотических нарушений у пациентов с БП основываются на устранении триггерных факторов, отмене препаратов, провоцирующих развитие ПБП, коррекции противопаркинсонической терапии и назначении атипичных нейролептиков [42–45].

В ведении пациентов с ПБП на первом этапе необходимо исключить провоцирующие факторы, к которым относятся сопутствующие инфекции, метаболические нарушения (дегидратация, электролитный дисбаланс), а также органические поражения головного мозга, такие как инсульт или субдуральная гематома [42, 43].

На следующем этапе следует рассмотреть возможную отмену приема сопутствующих лекарственных препаратов, не связанных с лечением двигательных нарушений БП. К таким препаратам относятся антихолинергические средства, бензодиазепины и другие анксиолитики [44].

При коррекции схемы противопаркинсонической терапии необходимо постепенно снижать дозу и отменять препараты, обладающие наиболее высоким психотическим потенциалом, в определенной последовательности: амантадин — ингибиторы моноаминоксидазы В — АДР — ингибиторы КОМТ и в последнюю очередь — препараты

леводопы [44]. Однако значительное уменьшение приема противопаркинсонических средств может привести к ухудшению моторных функций, в этом случае оптимальным вариантом является назначение атипичных нейролептиков без значимой коррекции основной патогенетической терапии.

В настоящее время для лечения ПБП рекомендуется назначение атипичных нейролептиков — клозапина, кветиапина, пимавансерина [44]. Применение типичных нейролептиков и некоторых атипичных нейролептиков (оланzapина, рисперидона, zipразидона) может приводить к ухудшению двигательных функций у пациентов с БП [46–48].

Клозапин — первый атипичный нейролептик, доказавший свою эффективность в лечении ПБП, действие которого опосредовано влиянием на дофаминовые рецепторы 2-го типа и серотониновые 5-НТ2А-рецепторы. Однако применение его ограничено из-за потенциально опасного побочного эффекта — агранулоцитоза и необходимости в постоянном мониторинге общего анализа крови. В недавнем метаанализе была подтверждена антипсихотическая эффективность клозапина с низким влиянием на двигательные функции [44].

Кветиапин обладает сходным действием с клозапином, однако уступает ему по эффективности. Несколько рандомизированных клинических исследований не продемонстрировали уменьшения психотических симптомов у пациентов с БП, получающих кветиапин [49–51]. В систематическом обзоре, включающем пять рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований и два сравнительных исследования клозапина с кветиапином, было показано, что эффективность кветиапина не превышает таковую клозапина или плацебо, однако по профилю безопасности кветиапин превосходил клозапин. Хотя терапевтическая польза не полностью удовлетворяет потребность в лечении ПБП, кветиапин остается одним из часто назначаемых антипсихотических препаратов из-за его относительно благоприятного профиля безопасности и отсутствия необходимости мониторинга показателей гемоглобина [52].

В 2016 г. пимавансерин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ПБП, на настоящий момент в России препарат пока не одобрен. Пимавансерин — антагонист / обратный агонист серотониновых 5-НТ2А-рецепторов с минимальным воздействием на дофаминовые, адренергические, гистаминергические, мускариновые рецепторы, и, следовательно, он не обладает такими побочными эффектами, как ортостатическая гипотензия, сонливость, гиперсаливация, характерные для других атипичных нейролептиков [35]. Результаты III фазы многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования показали клинически значимый терапевтический эффект ПБП без ухудшения двигательных функций, оцененных по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) [53]. В крупнейшем клиническом исследовании C.G. Ballard и соавт. [54], оценивающем долгосрочную переносимость и безопасность пимавансерина при лечении психотических симптомов при БП, был показан благоприятный профиль безопасности при длительном применении 34 мг пимаван-

серина в день. В метаанализе четырех рандомизированных контролируемых исследований (n=680) была продемонстрирована эффективность пимавансерина в отношении психотических симптомов, оцениваемых по шкале SAPS [55]. Следует отметить, что в недавнем метаанализе, включающем сравнительное исследование клозапина и пимавансерина, пимавансерин уступал по эффективности клозапину, но отличался более благоприятным профилем безопасности [45].

Еще одним многообещающим препаратом для лечения ПБП является улотаронт — агонист рецептора серотонина 5-HT1A и следового амина-ассоциированного рецептора 1 (TAAR1), который проходит клинические испытания для лечения шизофрении (исследования III фазы) и ПБП. В отличие от многих антипсихотических препаратов, улотаронт не оказывает блокирующее действие на дофаминовые рецепторы 2-го типа и рецепторы серотонина 5-HT2A, а свою эффективность проявляет путем влияния на моноаминергическую и глутаматергическую нейромедиаторные системы [56]. В недавнем пилотном исследовании лечение улотаронтом привело к значительному уменьшению психотических симптомов, оцениваемых по модифицированной

шкале SAPS-PD, особенно у пациентов с когнитивными нарушениями, при этом не отмечалось ухудшения в отношении моторных симптомов. Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности улотаронта необходимы дополнительные крупномасштабные рандомизированные клинические исследования [57].

### Заключение

ПБП является распространенным немоторным симптомом БП, который оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и ассоциирован с неблагоприятным исходом. Гетерогенность психотических симптомов создает определенные трудности для скрининга и диагностики ПБП. Значительное влияние на развитие и прогрессирование ПБП оказывают противопаркинсонические препараты и дисбаланс церебральных нейромедиаторных систем. Существующие в настоящее время гипотезы патогенеза ПБП не до конца изучены и требуют дальнейших исследований. С целью уменьшения психотических симптомов рекомендуется коррекция основной патогенетической терапии и назначение атипичных нейролептиков — клозапина и кветиапина.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС, Аникина МА, Шиндряева НН, Зимнякова ОС. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):82-8. [Levin OS, Anikina MA, Shyndryaeva NN, Zymnyakova OS. Psychotic disorders in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(6):82-8 (In Russ.).]
2. Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):82-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87 [Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. Neuropsychological pattern of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):82-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87 (In Russ.).]
3. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):3-8. [Nodel MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):3-8 (In Russ.).]
4. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-98. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord*. 2019 May;34(5):765.
5. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1022-31. doi: 10.1002/mds.23664
6. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45. doi: 10.1093/brain/123.4.733
7. Stang CD, Mullan AF, Camerucci E, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Psychosis Associated with Parkinson's Disease (1991–2010). *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1319-27. doi: 10.3233/JPD-213035
8. Chendo I, Fabbri M, Godinho C, et al. High frequency of psychosis in late-stage Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2021 Nov 24;5:100119. doi: 10.1016/j.prdia.2021.100119
9. Pachi I, Papadopoulos V, Koros C, et al. Comprehensive Evaluation of Psychotic Features and Their Clinical Correlates in Early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(7):1185-97. doi: 10.3233/JPD-230056
10. Weintraub D. Progress Regarding Parkinson's Disease Psychosis: It's No Illusion. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Aug 11;3(5):431-4. doi: 10.1002/mdc3.12377
11. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Aug;19(8):725-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.001. Epub 2013 Apr 29.
12. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016 Jan;31(1):45-52. doi: 10.1002/mds.26432. Epub 2015 Sep 26. Erratum in: *Mov Disord*. 2016 Mar;31(3):433.
13. Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):81-95. doi: 10.1038/nrneurol.2016.200. Epub 2017 Jan 20.
14. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, et al. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1219-24. doi: 10.1136/jnnp.2010.234799. Epub 2011 May 7.
15. Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, et al. Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Oct;55:111-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.023. Epub 2018 May 28.
16. Аленикова ОА. Зрительные галлюцинации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):106-13. doi: 10.17116/jnevro2021121061106 [Alenikova OA. Visual hallucinations in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):106-13. doi: 10.17116/jnevro2021121061106 (In Russ.).]



17. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jun;70(6):734-8. doi: 10.1136/jnnp.70.6.734
18. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):858-63. doi: 10.1002/mds.25003. Epub 2012 Jun 1.
19. Eversfield CL, Orton LD. Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Oct;49(14):2342-53. doi: 10.1017/S0033291718003161. Epub 2018 Nov 26.
20. Chou KL, Messing S, Oakes D, et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Sep-Oct;28(5):215-9. doi: 10.1097/01.wnf.0000180228.77802.32
21. Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Crail-Melendez D, et al. Cotard syndrome in neurological and psychiatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Fall;22(4):409-16. doi: 10.1176/jnp.2010.22.4.409
22. Josephs KA. Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1762-6. doi: 10.1001/archneur.64.12.1762
23. Lawson RA, McDonald C, Burn DJ. Defining delirium in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul;64:29-39. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.025. Epub 2018 Sep 26.
24. Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, Kostic VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):131-7. doi: 10.1007/s00415-012-6600-9. Epub 2012 Jul 22.
25. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):996-1001. doi: 10.1001/archneur.2010.166
26. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, et al; PRIAMO Study Group. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):76-82. doi: 10.1136/jnnp-2011-300043. Epub 2011 Aug 11.
27. Zhu K, van Hilten JJ, Putter H, Marinus J. Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study. *Mov Disord*. 2013 Jun;28(6):755-62. doi: 10.1002/mds.25389. Epub 2013 Mar 20.
28. Fryml LD, Williams KR, Pelic CG, et al. The Role of Amantadine Withdrawal in 3 Cases of Treatment-Refractory Altered Mental Status. *J Psychiatr Pract*. 2017 May;23(3):191-9. doi: 10.1097/PRA.0000000000000237
29. Munhoz RP, Teive HA, Eleftherohorinou H, et al. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):883-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-304440. Epub 2013 Mar 5.
30. Angelopoulou E, Bougea A, Papageorgiou SG, Villa C. Psychosis in Parkinson's Disease: A Lesson from Genetics. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 20;13(6):1099. doi: 10.3390/genes13061099
31. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Dec;7(6):365-76. doi: 10.2217/nmt-2017-0028. Epub 2017 Nov 21.
32. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr*. 2016 Oct;21(5):355-9. doi: 10.1017/S1092852916000602
33. Huot P. 5-HT<sub>2A</sub> receptors and Parkinson's disease psychosis: a pharmacological discussion. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Dec;8(6):363-5. doi: 10.2217/nmt-2018-0039
34. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):757-63. doi: 10.1056/NEJM199903113401003
35. Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):881-92. doi: 10.1038/npp.2009.176. Epub 2009 Nov 11.
36. Janzen J, van't Ent D, Lemstra AW, et al. The pedunculopontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry study. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):147-54. doi: 10.1007/s00415-011-6149-z. Epub 2011 Jun 30.
37. Hepp DH, Ruiter AM, Galis Y, et al. Pedunculopontine cholinergic cell loss in hallucinating Parkinson disease patients but not in dementia with Lewy bodies patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Dec;232(12):1162-70. doi: 10.1097/NEN.0000000000000014
38. Ffytche DH, Pereira JB, Ballard C, et al. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):325-31. doi: 10.1136/jnnp-2016-314832
39. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*. 2014 Mar;137(Pt 3):849-59. doi: 10.1093/brain/awt360. Epub 2014 Jan 29.
40. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1061-8. doi: 10.1002/mds.21382
41. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):484-500. doi: 10.1002/mds.21875
42. Козак ВВ. Современные подходы к лечению психотических расстройств при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):103-9. doi: 10.17116/jnevro2016116101103-109 [Cozac VV. Modern approaches to treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):103-9. doi: 10.17116/jnevro2016116101103-109 (In Russ.)].
43. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001 Sep;248 Suppl 3:III12-21. doi: 10.1007/pl00007821
44. Weintraub D, Mamikonyan E. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Sep;27(9):998-1018. doi: 10.1016/j.jagp.2019.03.002. Epub 2019 Mar 9.
45. Iketani R, Furushima D, Imai S, Yamada H. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Sep;78:82-90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.021. Epub 2020 Jul 24.
46. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002 Sep;17(5):1031-5. doi: 10.1002/mds.10217
47. Meco G, Alessandri A, Giustini P, Bonifati V. Risperidone in levodopa-induced psychosis in advanced Parkinson's disease: an open-label, long-term study. *Mov Disord*. 1997 Jul;12(4):610-2. doi: 10.1002/mds.870120423
48. Pintor L, Valldeoriola F, Bailles E, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Mar-Apr;35(2):61-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824d5115
49. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Aug;20(8):958-63. doi: 10.1002/mds.20474
50. Rabey JM, Prokhorov T, Miniowitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):313-8. doi: 10.1002/mds.21116
51. Prokhorov T, Klein C, Miniowitz A, et al. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol*. 2006 Feb;253(2):171-5. doi: 10.1007/s00415-005-0943-4. Epub 2005 Aug 17.



52. Chen JJ, Hua H, Massihi L, et al. Systematic Literature Review of Quetiapine for the Treatment of Psychosis in Patients With Parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Summer;31(3):188-95. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18080180. Epub 2019 Mar 8.
53. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):533-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6. Epub 2013 Nov 1.
54. Ballard CG, Kreitzman DL, Isaacson S, et al; 015 Study Group. Long-term evaluation of open-label pimavanserin safety and tolerability in Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug;77:100-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.026. Epub 2020 Jun 28.
55. Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, et al. Serotonin 2A Receptor Inverse Agonist as a Treatment for Parkinson's Disease Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Serotonin 2A Receptor Negative Modulators. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):733-40. doi: 10.3233/JAD-150818
56. Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, et al. Ulotaront: A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*. 2021 Dec 6;13(1):92-8. doi: 10.1021/acsmchemlett.1c00527. eCollection 2022 Jan 13.
57. Isaacson SH, Goldstein M, Pahwa R, et al; Parkinson's Psychosis TAAR1 Study Group. Ulotaront, a Trace Amine-Associated Receptor 1/Serotonin 5-HT1A Agonist, in Patients With Parkinson Disease Psychosis: A Pilot Study. *Neurol Clin Pract*. 2023 Aug;13(4):e200175. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200175. Epub 2023 May 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.02.2024/12.05.2024/13.05.2024

#### 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.

Ализаде Х.И. <https://orcid.org/0009-0008-9502-7578>

Рагимова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

# Лечение ранних стадий болезни Паркинсона. Различия подходов к выбору терапии в разных странах



Бриль Е.В.<sup>1,2</sup>, Федорова Н.В.<sup>1</sup>, Кулуа Т.К.<sup>1</sup>, Зимнякова О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

В обзоре рассматриваются подходы к терапии ранних стадий болезни Паркинсона (БП), а также приведены данные о реальном использовании различных классов препаратов для лечения БП в сравнении с другими странами, приводятся данные Всероссийского анкетирования пациентов с БП. В настоящее время в нашей стране одной из наиболее часто назначаемых групп препаратов в лечении ранних стадий БП являются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). По данным международных исследований, по-прежнему недостаточно информации о реальном использовании различных классов препаратов для лечения БП, а также исследований по реальной практике их назначения. Назначение первого препарата для лечения начальной стадии БП должно быть следствием осознанного совместного решения врача и пациента, в котором пациент играет основную роль. Пирибедил — один из старейших препаратов, применяемых в лечении БП, который по-прежнему входит в число наиболее часто назначаемых средств для лечения ранних стадий БП, — показал свои преимущества по сравнению с другими АДР в одном из последних метаанализов 2023 г.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; лечение ранних стадий болезни Паркинсона.

**Контакты:** Екатерина Витальевна Бриль; [e.brill@inbox.ru](mailto:e.brill@inbox.ru)

**Для ссылки:** Бриль ЕВ, Федорова НВ, Кулуа ТК, Зимнякова ОС. Лечение ранних стадий болезни Паркинсона. Различия подходов к выбору терапии в разных странах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):130–135. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-130-135

*Treatment of the early stages of Parkinson's disease. Differences in approaches to the choice of therapy in different countries*  
Bril E.V.<sup>1,2</sup>, Fedorova N.V.<sup>1</sup>, Kulua T.K.<sup>1</sup>, Zimnyakova O.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, FMBA of Russia, Moscow  
<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

The review addresses an approach to the treatment of early stages of Parkinson's disease (PD) and also provides data on the real-life use of different classes of drugs for the treatment of PD in comparison with other countries, as well as data from an all-Russian survey of patients with PD. In our country, dopamine receptor agonists (DRAs) are currently one of the most commonly prescribed groups of drugs in the treatment of early stages of PD. According to international studies, there is still insufficient information on the use of different classes of drugs in practice for the treatment of PD and studies on the real-life practice of prescribing them. Prescribing the first drug for the treatment of early PD should be the result of an informed shared decision between doctor and patient, in which the patient plays a crucial role. Piribedil, one of the oldest drugs for the treatment of PD and still one of the most commonly prescribed drugs for the treatment of early stages of PD, was found to be superior to other DRAs in a recent meta-analysis (2023).

**Keywords:** Parkinson's disease; treatment of the early stages of Parkinson's disease.

**Contact:** Ekaterina Vitalievna Bril; [e.brill@inbox.ru](mailto:e.brill@inbox.ru)

**For reference:** Bril EV, Fedorova NV, Kulua TK, Zimnyakova OS. Treatment of the early stages of Parkinson's disease. Differences in approaches to the choice of therapy in different countries. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):130–135. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-130-135

## Подходы к терапии болезни Паркинсона

В исследовании «Глобальное бремя болезней», проведенном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), были оценены данные из 195 стран за период с 1990 по 2016 г. и сделан вывод, что инвалидность и смертность от болезни Паркинсона (БП) растут быстрее, чем от любого другого неврологического расстройства [1]. За этим

в 2022 г. последовала публикация двух документов ВОЗ: «Шесть шагов по устранению глобальных различий в лечении болезни Паркинсона: приоритет Всемирной организации здравоохранения» [2] и «Болезнь Паркинсона: подход общественного здравоохранения» [3], — призывающих к принятию общественных мер в отношении выявления, диагностики и лечения БП.

Как показывают исследования, доступ к медикаментозному лечению различается в разных регионах мира; также различаются и подходы к терапии [4].

Было показано, что препараты леводопы до сих пор не являются общедоступными в ряде стран мира (западная часть Тихого океана — Камбоджа и Лаос; некоторые страны Африки к югу от Сахары) [5]. Недавно было отмечено, что в Западно-Тихоокеанском регионе (Япония, Китай, Малайзия, Сингапур, Таиланд) лекарства от БП обычно используются в меньших дозах, чем в Европе и Северной Америке [4]. Эта же тенденция отмечается у пациентов из Кореи, Японии и Тайваня, проходящих предоперационное обследование на предмет проведения глубокой стимуляции мозга [6].

В странах с низким и средним уровнем доходов отмечается более высокая частота назначения антихолинергических препаратов. Так, показано, что в Западно-Тихоокеанском регионе (Япония, Китай, Южная Корея) частота их назначения составляет от 17,4–18,8 до 38,6% [6–8]. На ранних стадиях широко используется амантадин (частота назначения — около 40% в некоторых исследованиях), тогда как в Европе и Северной Америке амантадин обычно применяют только для лечения дискинезий [9, 10]. Селегилин, зонисамид и истрадефиллин (не зарегистрированы в России) также широко назначались в Западно-Тихоокеанском регионе, при этом данные препараты реже использовались при БП в Европе и Северной Америке до 2015 г. [6, 11]. В одном из последних опубликованных исследований в Италии [12] наиболее часто назначаемыми пероральными дополнительными препаратами были сафинамид и опикапон (не зарегистрированы в России), частота назначения ингибиторов моноаминоксидазы типа В (МАО-В) составила 60%, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) назначались в 65% случаев. Другие исследования демонстрируют меньшую частоту назначения ингибиторов МАО-В — от 23 до 35%. Ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ) использовались в 37–56,5% случаев [13].

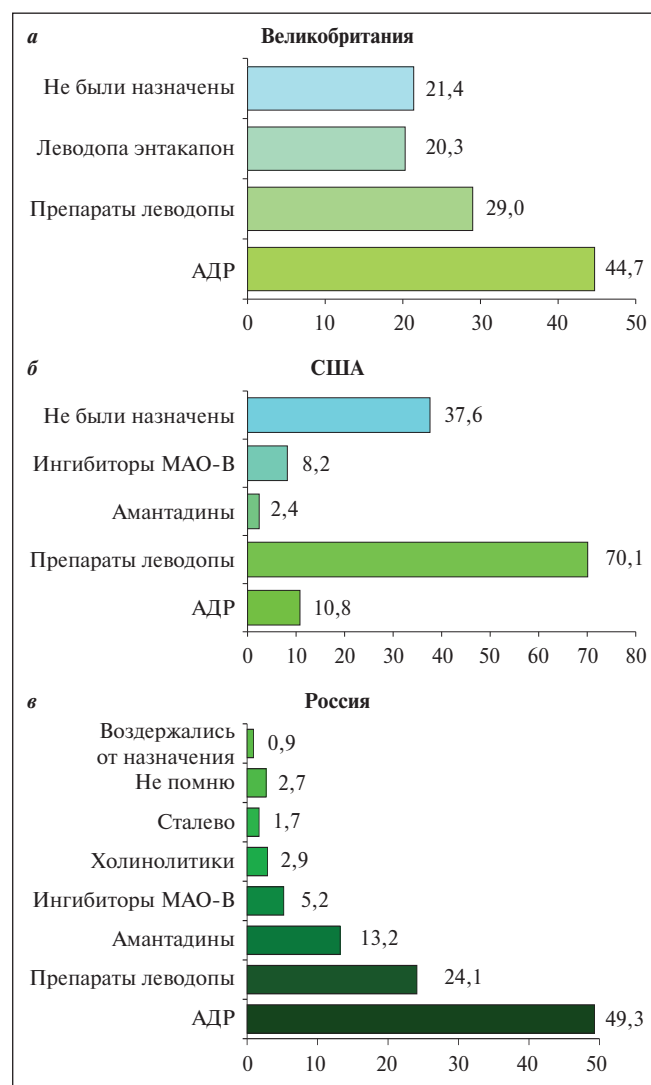
#### Результаты «Всероссийского анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона»

В 2021 г. в нашей стране было инициировано исследование-опрос под эгидой Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений — «Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона», целью которого явилось исследование качества медицинской помощи пациентам с БП с помощью анализа опыта пациентов (окончательные результаты исследования пока не опубликованы) [14, 15]. Анкету заполнили 753 пациента с БП из более чем 60 городов Российской Федерации. Один из вопросов анкеты — с какого препарата было начато лечение БП — содержал вариант ответа «Было принято решение воздержаться от лечения некоторое время». Распределение ответивших в процентах указано на рис. 1, в.

Как видно из рис. 1, в, на первом месте в нашей стране в качестве препаратов первого выбора терапии на ранних стадиях находятся АДР (49,3%), далее следуют препараты леводопы (24,1%), затем — амантадин (13,2%). На ингибиторы МАО-В приходится 5,2%, на холинолитики — 2,9%. Таким образом, частота назначения холинолитиков у нас ниже, чем в исследовании Z. Zhang и соавт. [6]. Амантадин, как и в других странах, назначается в качестве первой линии терапии, а не только как корректор дискинезий.

Любопытно, как различается частота назначения АДР в США и Великобритании (см. рис. 1, а, б) [16]. В Великобритании, как и в России, АДР находятся на первом месте (44,7%), далее следуют препараты леводопы (29%) и ингибиторы КОМТ (20,3%), тогда как в США частота назначения АДР составляет всего лишь 10,8%, а на препараты леводопы приходится 70,1%. Вероятно, это связано с результатами исследований о вероятности развития импульсивно-компульсивных нарушений на фоне приема АДР у молодых пациентов [17].

За эти десятилетия ответ на вопрос о том, когда следует начинать лечение БП, также менялся. Ранее существовавший традиционный взгляд на отсрочку лечения до тех пор, пока симптомы не станут достаточно инвалиди-



**Рис. 1.** Практика назначения противопаркинсонических препаратов на ранних стадиях БП в США (а), Великобритании (б) и России (в), % (данные взяты из статьи L. Kalilani и соавт., 2019 [16])

**Fig. 1.** Real-life clinical practice of prescribing antiparkinsonian drugs in the early stages of Parkinson's disease in the USA (а), UK (б) and Russia (в), % (data from the article by L. Kalilani et al., 2019 [16])

зирующими, сменился в последние годы на более раннее начало лечения с целью сохранения качества жизни пациентов [18, 19]. Интересным является тот факт, что и в Великобритании, и в США, по данным исследования L. Kalilani и соавт. [16], отмечается высокая частота воздержания от назначения противопаркинсонических препаратов на ранних стадиях (21,4 и 37,6%), тогда как в нашей когорте пациентов таких всего 0,9% (см. рис. 1, в). Исследование A. Bjørnstad и соавт. [20] показало, что 67% пациентов с впервые установленным диагнозом БП нуждаются в назначении терапии в течение первых двух лет.

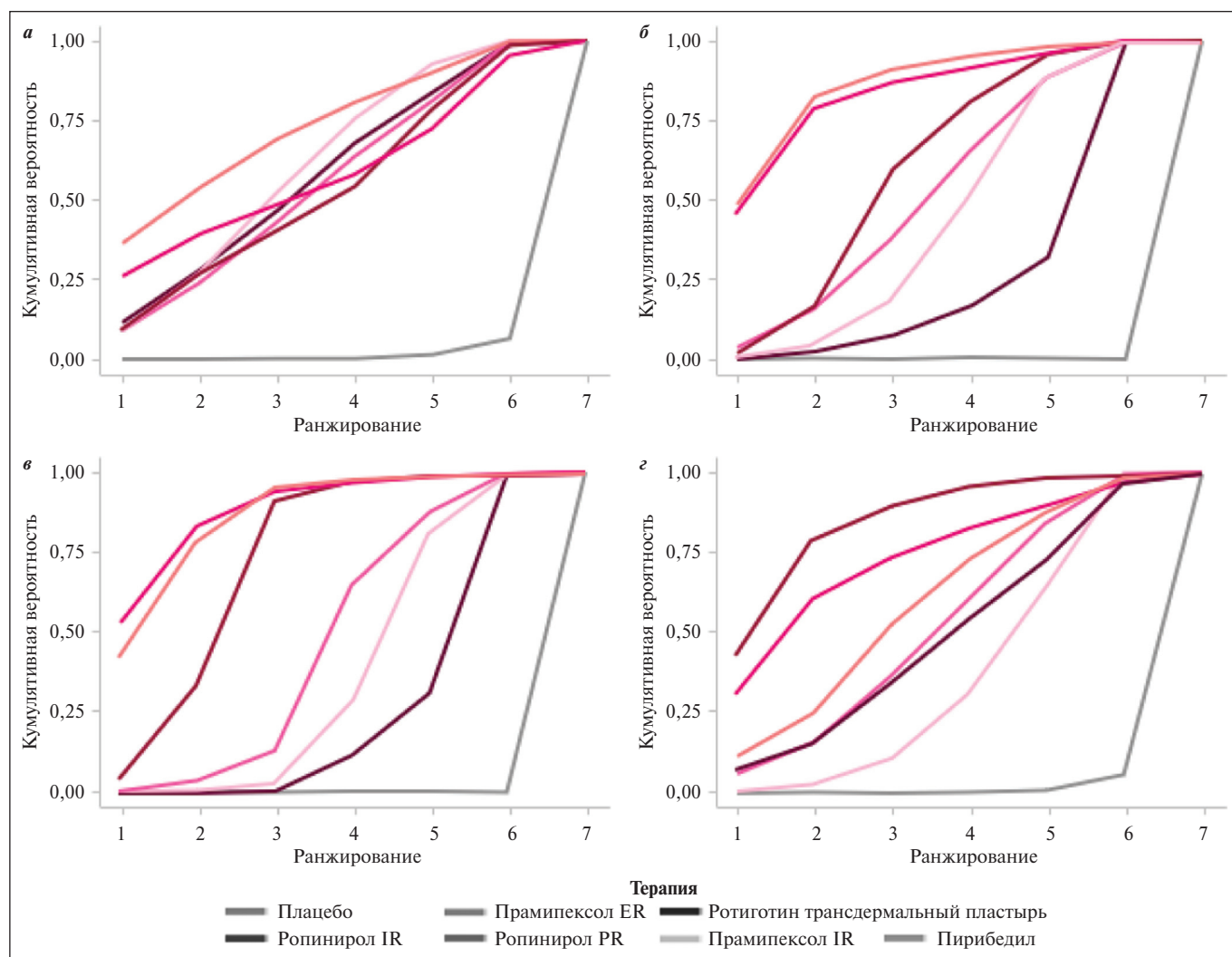
При определении наиболее подходящего времени для начала приема препарата при БП необходимо учитывать ряд факторов, включая возраст, сопутствующие заболевания, род занятий, тяжесть симптомов, вероятный профиль неже-

лательных явлений (НЯ), предпочтения пациента и финансовые возможности [21, 22].

За эти годы в мире выпущено несколько важных клинических рекомендаций по лечению БП [9, 23, 24]; в 2021 г. вышли клинические рекомендации по лечению ранних стадий БП Американской академии неврологии [25], а также клинические рекомендации Минздрава России [26], которые сегодня являются обязательными к применению на территории Российской Федерации.

Согласно рекомендациям, в качестве начальной терапии БП могут применяться ингибиторы МАО-В, АДР, амантадины, антихолинергические средства, препараты ле-

водопы. Ингибиторы МАО-В рекомендовано назначать пациентам с легкими двигательными нарушениями, независимо от возраста (*уровень убедительности рекомендаций В*). АДР



**Рис. 2.** Результаты метаанализа сравнительной эффективности и безопасности шести неэрголиновых АДР (по [27]).

*a* – SUCRA при UPDRS-II; *б* – при UPDRS-III; *в* – при UPDRS-II+III; *г* – частота возникновения НЯ ( $\geq 1$  НЯ)<sup>1</sup>

**Fig. 2.** Results of a meta-analysis of the comparative efficacy and safety of six non-ergoline dopamine receptor agonists (according to [27]).

*a* – Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) for Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-II;

*б* – for UPDRS-III; *в* – for UPDRS-II+III; *г* – incidence of adverse events (AE;  $\geq 1$  AE)

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



рекомендуются пациентам с умеренно выраженными двигательными нарушениями и в возрасте до 70–75 лет, учитывая высокий риск развития моторных флуктуаций и дискинезий при более раннем дебюте (*уровень убедительности рекомендаций А*), тогда как препараты леводопы рекомендованы пациентам с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, серьезными коморбидными заболеваниями, в пожилом и старческом возрасте (старше 70 лет).

Таким образом, АДР являются препаратами первого выбора на начальной стадии БП, а также в качестве дополнительной терапии к леводопе. Как показывают данные анкетирования, в нашей стране они назначаются наиболее часто. Выбор АДР для пациента с БП до сих пор остается скорее искусством, чем наукой. До недавнего времени отсутствовали убедительные доказательства того, что какой-либо один из АДР более эффективен, чем другой. Однако в 2023 г. вышел метаанализ сравнительной эффективности и безопасности на ранних стадиях БП шести неэрголиновых АДР: пирибедила, трансдермального пластыря с ротиготином, прамипексола немедленного и пролонгированного высвобождения (IR и ER) и ропинирола немедленного и пролонгированного высвобождения (IR и PR) [27]. В нашей стране доступны четыре из вышеперечисленных формы препаратов (прамипексол немедленного и пролонгированного высвобождения — IR и ER; пирибедил; ропиниол пролонгированного высвобождения — PR).

#### Основные результаты нового метаанализа рандомизированных клинических исследований

Метаанализ включал 20 рандомизированных клинических исследований и 5355 пациентов на ранних стадиях БП. В 15 исследованиях АДР изучали в виде монотерапии, в остальных пяти исследованиях — в комбинации с леводопой.

Были проанализированы показатели эффективности лечения по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона, части II и III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-II и UPDRS-III) и сумме их баллов (UPDRS-II+III), а также показатели переносимости и безопасности.

Результаты показали, что, по сравнению с плацебо, все шесть изучаемых препаратов статистически значимо улучшили оценки по субшкалам UPDRS-II и UPDRS-III

(кроме ропинирола PR при оценке по субшкале UPDRS-II), а также сумму UPDRS-II+III. Улучшение суммы баллов UPDRS-II+III было значительно более выраженным при использовании ропинирола IR/PR и пирибедила по сравнению с трансдермальным пластырем с ротиготином, а также пирибедила по сравнению с прамипексолом IR. Оценка площади под кривой кумулятивного ранжирования (Surface Under the Cumulative Ranking Curve, SUCRA) указывала на то, что пирибедил привел к наиболее выраженному улучшению по субшкалам UPDRS-II и UPDRS-III (0,717 и 0,861 соответственно). Что касается суммы UPDRS-II+III, пирибедил и ропиниол PR одинаково улучшили этот показатель и позволили достичь высоких значений (0,858 и 0,878 соответственно). Кроме того, пирибедил показал лучшие результаты в виде монотерапии, заняв первое место в улучшении оценок по субшкалам UPDRS-II и UPDRS-III и суммы UPDRS-II+III (0,922; 0,960 и 0,941 по отдельности; рис. 2).

Что касается переносимости, при приеме прамипексола ER наблюдалось значимое увеличение общего числа случаев прекращения лечения (0,937). Также при использовании ропинирола IR была относительно высокой частота НЯ (тошнота — 0,678; сонливость — 0,752; головокружение — 0,758; утомляемость — 0,890).

Таким образом, в данном систематическом обзоре пирибедил продемонстрировал лучшую эффективность, особенно при назначении в виде монотерапии, а применение ропинирола IR ассоциировалось с более высокой частотой НЯ у пациентов на ранних стадиях БП.

Следует отметить также особенный спектр активности пирибедила: помимо сбалансированного сродства к D2- и D3-дофаминовым рецепторам, он имеет «избирательный» антагонизм в отношении  $\alpha$ 2-адренорецепторов и минимальное взаимодействие с серотонинергическими рецепторами, что позволяет усилить адренергическую, дофаминергическую и холинергическую передачу, оказывая благоприятный эффект на двигательную функцию, когнитивные способности и настроение. Также показано, что препарат имеет более низкий риск развития импульсивно-компульсивных нарушений, в отличие от других препаратов из группы АДР [28, 29].

Одним из важных факторов при назначении противопаркинсонических препаратов являются стоимость и эффективность препарата. В таблице показана примерная стоимость препаратов из группы АДР и ингибиторов МАО в средних эквивалентных эффективных дозах на курс лечения в месяц (данные от 20.04.2024).

#### Заключение

Таким образом, в настоящее время АДР являются одной из наиболее часто назначаемых групп препаратов в лечении ранних стадий БП в нашей стране. По данным международных исследований, по-прежнему недостаточно информации о реальном использовании различных классов препаратов для лечения БП, а также исследований по реальной

#### Фармакоэкономические аспекты лечения ранних стадий БП

#### Pharmacoeconomic aspects of the treatment of early stages of Parkinson's disease

Препарат	Доза, мг	Цена упаковки, руб. (количество в упаковке)	Стоимость лечения в месяц, руб.
Пирибедил (проноран)	50	364 (N30)	1092
Прамипексол (мирапекс ПД)	3	2597,5 (N30)	2597,5
Прамипексол (мирапекс)	1	1018 (N30)	3054
Ропиниол (реквив модутаб)	8	4020 (N28)	4020
Разагилин (азилект)	1	6946 (N30)	6917

**Примечание.** Цена указана на 20.04.2024 в сети «Аптеки Столички» (<https://stolichki.ru/>).

практике назначения противопаркинсонических препаратов. Назначение первого препарата для лечения начальной стадии БП должно быть следствием осознанного совместного решения врача и пациента, в котором пациент играет основную роль. Отсрочка лечения не имеет особых преимуществ и может иметь место в случаях совсем легких паркинсонических симптомов или при неуверенности в диагнозе БП. Раннее начало приема противопаркинсонических препаратов оправдано улучшением качества жизни пациента за счет снижения тяжести моторных симптомов, но не должно быть основано на предположении о нейропротективном эффекте препаратов. В целом, людям старше 70 лет лучше начинать прием с препаратов леводопы. Однако более молодым пациентам, у которых риск разви-

тия моторных флуктуаций и дискинезий выше, следует отдавать предпочтение другим классам препаратов, в частности АДР. Пирибедил — один из старейших препаратов, применяемых в лечении БП, который по-прежнему входит в число наиболее часто назначаемых средств для лечения ранних стадий БП, — показал свои преимущества по сравнению с другими АДР в одном из последних метаанализов 2023 г.

Авторы выражают благодарность  
всем неврологам и пациентам,  
принявшим участие  
во «Всероссийском анкетировании  
пациентов с болезнью Паркинсона»

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459–80. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14.
2. Schiess N, Cataldi R, Okun MS, et al. Six Action Steps to Address Global Disparities in Parkinson Disease: A World Health Organization Priority. *JAMA Neurol.* 2022 Sep 1;79(9):929–36. doi: 10.1001/jama-neurol.2022.1783
3. Parkinson disease: a public health approach. Technical brief. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Lim SY, Tan AH, Ahmad-Annuar A, et al. Parkinson's disease in the Western Pacific Region. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):865–79. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30195-4. Epub 2019 Jun 4.
5. Fothergill-Misbah N, Maroo H, Cham M, et al. Could *Mucuna pruriens* be the answer to Parkinson's disease management in sub-Saharan Africa and other low-income countries worldwide? *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr;73:3–7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.002. Epub 2020 Mar 10.
6. Lee JY, Kim JW, Lee WY, et al. Daily dose of dopaminergic medications in Parkinson disease: Clinical correlates and a posteriori equation. *Neurol Asia.* 2010;15(2):137–43.
7. Zhang ZX, Chen H, Chen SD, et al. Chinese culture permeation in the treatment of Parkinson disease: a cross-sectional study in four regions of China. *BMC Res Notes.* 2014 Jan 30;7:65. doi: 10.1186/1756-0500-7-65
8. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Aug;19(8):725–31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.001. Epub 2013 Apr 29.
9. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1248–66. doi: 10.1002/mds.27372. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Mov Disord.* 2018 Dec;33(12):1992.
10. Fabbri M, Rousseau V, Corvol JC, et al; French N. S.-Park network. Amantadine use in the French prospective NS-Park cohort. *J Neural Transm (Vienna).* 2024 Apr 5. doi: 10.1007/s00702-024-02772-4. Epub ahead of print.
11. Robakis D, Fahn S. Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2015 Jun;29(6):433–41. doi: 10.1007/s40263-015-0249-8
12. Stocchi F, Barone P, Ceravolo R, et al. Advanced Parkinson's disease treatment patterns in Italy: an observational study interim analysis. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2315226. doi: 10.1080/07853890.2024.2315226. Epub 2024 Feb 21.
13. Stefani A, Tessitore A, Tambasco N, et al. Criteria for identification of advanced Parkinson's disease: the results of the Italian subgroup of OBSERVE-PD observational study. *BMC Neurol.* 2022 Jan 28;22(1):41. doi: 10.1186/s12883-022-02554-z
14. Бриль ЕВ. Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2021;(1):14–7. [Bril' EV. All-Russian survey of patients with Parkinson's disease. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy.* 2021;(1):14–7 (In Russ.)].
15. Бриль ЕВ. Предварительные результаты Всероссийского анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2021;(3):10–14. [Bril' EV. Preliminary results of the All-Russian survey of patients with Parkinson's disease. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva*
16. Kalilani L, Friesen D, Boudiaf N, Asgharnejad M. The characteristics and treatment patterns of patients with Parkinson's disease in the United States and United Kingdom: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2019 Nov 22;14(11):e0225723. doi: 10.1371/journal.pone.0225723
17. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec;174(12):1930–3. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5262
18. Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol.* 2006 Mar;59(3):559–62. doi: 10.1002/ana.20789
19. 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.
20. Bjornstad A, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22:48–53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.007. Epub 2015 Nov 6.
21. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ и др. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):95–103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 [Katunina EA, Zalyalova ZA, Pohabov DV, et al. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):95–103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 (In Russ.)].
22. Федорова НВ. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение. *Неврология в терапевтической практике.* 2016;(1):13–7. [Fedorova NV. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Nevrologiya v terapevticheskoy praktike.* 2016;(1):13–7 (In Russ.)].

23. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
24. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord*. 2022 Jul;37(7):1360-74. doi: 10.1002/mds.29066. Epub 2022 Jul 6.
25. 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
26. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1) *Bolezni' Parkinsona, vtorichnyi parkinsonizm i drugie zabolevaniya, proyavlyayushchiesya sindromom parkinsonizma* [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest as parkinsonism syndrome]. Clinical Recommendations. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1) (In Russ.)].
27. Chen XT, Zhang Q, Chen FF, et al. Comparative efficacy and safety of six non-ergot dopamine-receptor agonists in early Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 Jun 16;14:1183823. doi: 10.3389/fneur.2023.1183823
28. Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor agonist and  $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2010 Nov;128(2):229-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.002. Epub 2010 Jun 26.
29. Gobert A, Di Cara B, Cistarelli L, Millan MJ. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of alpha 2A-adrenoceptors: a dialysis comparison to talipexole and quinlorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Apr;305(1):338-46. doi: 10.1124/jpet.102.046383

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
03.03.2024/16.05.2024/17.05.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». 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.

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Бриль Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>  
Федорова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-2419-1935>  
Кулуа Т.К. <https://orcid.org/0000-0002-8686-092X>  
Зимнякова О.С. <https://orcid.org/0000-0001-6501-8541>

# Липопротеин(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ишемический инсульт (позиционная статья)



Скиба Я.Б.<sup>1</sup>, Полушин А.Ю.<sup>1</sup>, Саганова Е.С.<sup>1</sup>, Соколов А.С.<sup>1,2</sup>,  
Полякова Е.А.<sup>1</sup>, Янишевский С.Н.<sup>3</sup>, Вознюк И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт физиологии им. И.В. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; <sup>2</sup>Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>3</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Повышенный уровень липопротеина(а) [Лп(а)] рассматривается как самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. В статье представлены данные об особенностях структуры данной частицы и генетической детерминированности ее метаболизма и уровня в плазме крови, а также о патогенетических механизмах реализации ее проатерогенного, провоспалительного и протромботического эффектов. Авторами проанализированы эпидемиологические данные о частоте встречаемости повышенного уровня Лп(а) в разных популяциях, а также взаимосвязь с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Представлены данные, касающиеся роли Лп(а) как фактора риска развития ишемического инсульта (включая повторный) и отдельных его патогенетических подтипов, ассоциации между уровнем Лп(а) и функциональными исходами после церебральных катастроф. Проанализированы современные рекомендации по ведению пациентов с повышенным уровнем Лп(а) в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; ишемический инсульт; дислипидемия; липопротеин(а); инкислиран.

**Контакты:** Ярослав Богданович Скиба; [yaver-99@mail.com](mailto:yaver-99@mail.com)

**Для ссылки:** Скиба ЯБ, Полушин АЮ, Саганова ЕС, Соколов АС, Полякова ЕА, Янишевский СН, Вознюк ИА. Липопротеин(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ишемический инсульт (позиционная статья). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):136–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-136-143

## *Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular diseases – focus on ischemic stroke (a position paper)*

Skiba Ia.B.<sup>1</sup>, Polushin A.Yu.<sup>1</sup>, Saganova E.S.<sup>1</sup>, Sokolov A.S.<sup>1,2</sup>, Polyakova E.A.<sup>1</sup>, Yanishevskiy S.N.<sup>3</sup>, Vosnyuk I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

<sup>2</sup>I.V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science, St. Petersburg;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

<sup>1</sup>6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; <sup>2</sup>6, Makarova Emb.,

St. Petersburg 199034, Russia; <sup>3</sup>2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

High lipoprotein(a) (LP(a)) level contributes as an independent risk factor to the development of cardiovascular diseases of atherosclerotic origin. The article contains data on the structural features of this particle, the genetic determination of its metabolism and content in blood plasma, and the pathogenic mechanisms of its proatherogenic, proinflammatory and prothrombotic effects. The authors analyzed epidemiological data on the frequency of elevated LP(a) levels in different population groups and its association with the risk of cardiovascular diseases. The data presented concern the indicators of LP(a) as a risk factor for the development of ischemic stroke (including recurrent stroke) and its individual pathogenetic subtypes, as well as the relationship between LP(a) levels and functional outcomes after cerebral accidents. Current recommendations for the treatment of patients with elevated LP(a) levels in the context of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases are analyzed.

**Keywords:** atherosclerotic cardiovascular diseases, ischemic stroke, dyslipidemia, lipoprotein(a), inclisiran.

**Contact:** Iaroslav Bogdanovich Skiba; [yaver-99@mail.com](mailto:yaver-99@mail.com)

**For reference:** Skiba IaB, Polushin AYu, Saganova ES, Sokolov AS, Polyakova EA, Yanishevskiy SN, Vosnyuk IA. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases – focus on ischemic stroke (a position paper). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):136–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-136-143



Инсульт является второй по частоте причиной наступления летального исхода и ведущей причиной нетрудоспособности в нашей стране [1]. Прогноз относительно предполагаемого бремени церебральных катастроф для общества неутешителен: по данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, количество летальных исходов вследствие инсульта к 2050 г. увеличится в 1,5 раза и составит 9,8 млн в год [2]. Эксперты обращают внимание, что коррекция хорошо известных факторов риска (ФР), таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, продолжит в обозримом будущем оставаться основной первичной и вторичной профилактики инсульта. В настоящее время дислипидемия является одним из наиболее изученных модифицируемых ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и ишемического инсульта (ИИ) в частности [3, 4].

Современные взгляды на дислипидемию как на ФР ССЗ отражены в концепции кумулятивного бремени атеросклероза и признания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) первичной мишенью гиполипидемической терапии в рамках снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в целом и cerebrovasкулярных осложнений в частности [5]. Перечень иных (помимо ХС ЛПНП) биомаркеров, являющихся ФР прогрессирования атеросклероза и развития ССО, дополняет современное представление о наличии широкого круга механизмов, задействованных в патогенезе атеросклероза. Именно среди данных факторов, «в этой плохой компании», в настоящее время все более четко выделяется липопротеин(а) [Лп(а)] как независимый (от уровня ХС ЛПНП) ФР ССЗ и потенциальная мишень для терапии. Повышенное внимание экспертного сообщества к Лп(а) находит свое отражение и в опубликованных в 2022 г. новых консенсусных документах, касающихся роли данной частицы в развитии ССЗ [6, 7].

### Общая характеристика частицы

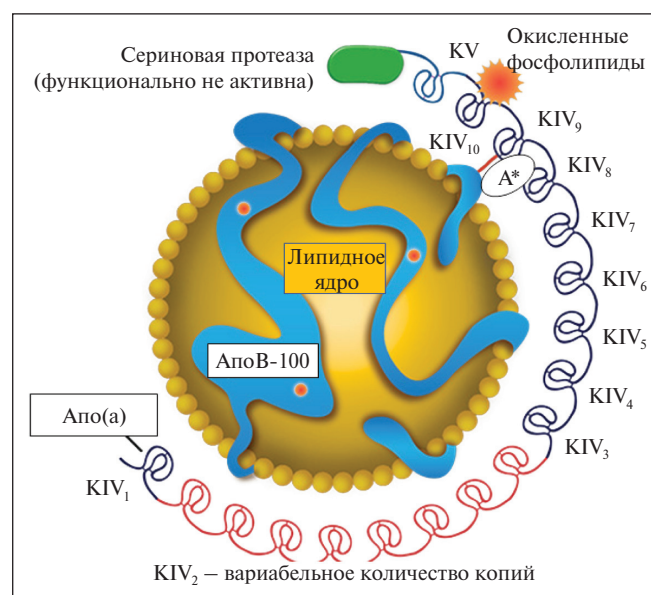
Лп(а) является одним из представителей липопротеинов — сложных белков, простетическая группа<sup>1</sup> которых представлена каким-либо липидом. Лп(а) представляет собой комплекс в виде сферических частиц, состоящих из центрального ядра [содержит в себя эфиры холестерина (ХС) и триглицериды (ТГ)], окруженного фосфолипидами, свободным ХС, а также одной молекулой апобелка В-100 (АпоВ-100), ковалентно (через дисульфидный мостик) и нековалентно связанного с другим белком — аполипопротеином(а) [Апо(а)]. Именно последний факт (наличие двух белковых молекул в соотношении 1:1 в структуре частицы) и является ключевым отличием Лп(а) от других липопротеинов. Средняя масса Лп(а) составляет 250–800 кДа, средний диаметр — 21,0–26,5 нм, что позволяет отнести данную частицу к ЛПНП. Около 30–35% массы Лп(а) приходится на белковые молекулы в его структуре, 30% — на эфиры ХС и лишь 2% — на ТГ [8] (см. рисунок).

<sup>1</sup>Простетическая группа — любой компонент неаминокислотной природы, соединенный с белком при помощи ковалентной связи и выполняющий важную роль в модуляции биологической активности соответствующего белка.

### Фокус на Апо(а)

В целом считается, что для аполипопротеинов характерны следующие функции [10]: эмульгирование (создание систем из несмешивающихся жидкостей), регулирование активности ферментов липидного обмена, собственная ферментативная активность, лигандирование клеточных рецепторов для липопротеинов, а также транспорт липидов из одного липопротеина в другой.

Для Апо(а), не выявляющегося ни в одном другом классе липопротеинов, кроме Лп(а), характерны и иные дополнительные функциональные особенности, обусловленные спецификой его структуры. Апо(а), являясь гликопротеином, состоит из доменов, называемых kringle (К; от англ. «крэндель»). Каждый домен представляет собой трехмерную структуру из аминокислот, петлеобразный вид которой обусловлен наличием шести остатков цистеина, образующих между собой три дисульфидные связи. В составе Апо(а) в конце молекулы всегда присутствует один домен KV в связке со структурой, подобной сериновой протеазе, — данный участок Апо(а) функционально не активен. Основную массу Апо(а) составляют различные подтипы доменов KIV: KIV<sub>3–10</sub> (каждый из подтипов всегда в единственном количестве), KIV<sub>2</sub> (от 13 до 50 доменов) и KIV<sub>1</sub> на другом (относительно домена KV) конце молекулы (также всегда в единственном числе). Количество доменов KIV<sub>2</sub> во многом определяет итоговую массу Апо(а) и строго генетически детерминировано количеством повторений участков гена, кодирующих данный домен. Ген, кодирующий синтез Апо(а), находится в позиции 26 и 27 длинного плеча 6-й хромосомы (ген *SLC22A3*), его эволюционной особенностью является образование в результате репликации и модификации гена плазмидогена [11]. Однонуклеотидный полиморфизм (в частности, наличие ну-



Структура ЛП(а) (адаптировано из [9])<sup>2</sup>.

К — домены Апо(а); А\* — дисульфидный мостик  
LP(a) structure (adapted from [9])

<sup>2</sup>Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

клеотидных последовательностей rs10455872 и rs3798220) также может определять меньшее количество доменов KIV<sub>2</sub> и, в итоге, меньшую массу Лп(а) [12]. Это факт крайне важен, так как обратная взаимосвязь между массой Лп(а) и его концентрацией является существенной особенностью при обсуждении роли данной частицы в патогенезе атеросклероза.

#### Патогенетическая роль Лп(а)

Считается, что патогенетическая роль Лп(а) реализуется через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза в сосудистой стенке, провоспалительный и протромботический эффект. Лп(а) может аккумулироваться в интиме сосудов, связываться с элементами экстрацеллюлярного матрикса, стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток путем активации (через хемотаксис, в том числе через «скавенджер»-рецепторы) макрофагов и моноцитов в данной ткани, а также способствовать формированию «пенистых клеток» [13]. Лп(а), наряду с ХС ЛПНП, является частицей, содержащей АпоВ-100, однако концентрация Лп(а) в плазме крови значимо меньше в сравнении с концентрацией частиц ХС ЛПНП. В связи с этим предполагается, что роль данной частицы в патогенезе атеросклероза сводится не столько к аккумуляции Лп(а) в сосудистой стенке как таковой, сколько к иным механизмам.

Провоспалительный механизм повышенного уровня Лп(а) реализуется посредством увеличения концентрации окисленных фосфолипидов, для которых Лп(а) является основным транспортером в плазме крови [14]. Считается, что окисленные фосфолипиды являются ключевым хемотактантом для моноцитов, «направляя» их проникновение в сосудистую стенку и выделение провоспалительных цитокинов [8, 15]. Имеются данные о повышении уровня интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , матриксных металлопротеиназ при увеличении уровня Лп(а) [16], которые дополняют провоспалительный механизм, присущий данной частице. По всей видимости, повышенный уровень Лп(а) может потенцировать провоспалительный эффект других биомаркеров системного воспаления, например гомоцистеина [17] и фибриногена [18], но не С-реактивного белка [19].

Протромбогенный механизм Лп(а), основанный на структурном сходстве данной частицы и молекулы плазминогена, в настоящее время изучен в меньшей степени и требует уточнения. Известно, что Лп(а) способен ингибировать активацию плазминогена стрептокиназой и тканевым активатором плазминогена (tPA) и конкурировать с плазминогеном за связывание с фибрином, а также за связывание с аннексином II, рецептором плазминогена/tPA на эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Потенциально именно такие механизмы способны приводить к повышению риска тромбозов [7]. Также уровень Лп(а) положительно коррелирует со степенью агрегации тромбоцитов — агрегации, независимой от липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), что также может объяснять повышение риска атеротромбоза [20].

Завершая обзор патогенетических механизмов, присущих повышенному уровню Лп(а), следует указать и иммунный. Лп(а) может по сути являться аутоантигеном, а аутоантитела к Лп(а) класса IgM могут играть антиатерогенную

роль [21]. Сочетание повышенного уровня Лп(а) и сдвигов в содержании минорных популяций Т-лимфоцитов значительно потенцирует риск прогрессирующего поражения коронарных артерий [22].

#### Эпидемиология и взаимосвязь с ССО

В общей популяции частота выявления повышенного уровня Лп(а) может составлять от 7 до 26% [23]. Данные выборки условно здоровых добровольцев Красноярского края в возрасте от 18 до 58 лет показывают, что 12,9% участников исследования имели уровень Лп(а) >50 мг/дл [24]. Частота выявления повышенного уровня Лп(а) у пациентов с различными сосудистыми заболеваниями превышает 20% [25, 26]. Стоит отметить, что, несмотря на известную в настоящий момент роль Лп(а) в развитии ССО, охват пациентов, даже страдающих уже доказанными ССО, тестированием на его уровень не превышает 1,25% [27].

Концентрация Лп(а) в крови во многом предопределена генетически (в большей степени, чем концентрация любого другого липопротеина), иные факторы оказывают лишь ограниченное влияние на его уровень [28]. Так, например, диета и дозированная физическая активность, позволяющие значимо снижать уровень ХС и ТГ, имеют незначительное влияние на уровень Лп(а) — не более 15%. Среди факторов и состояний, способных повышать уровень Лп(а), рассматриваются гипертиреоз и гипотиреоз, беременность, применение гормона роста, а также, по отдельным данным, лечение статинами. Среди факторов, способных понижать концентрацию Лп(а), рассматривают прием заместительной гормональной терапии в период менопаузы, терапию тоцилизумабом. Отдельного внимания, по мнению экспертов, заслуживает обсуждение влияния патологии почек на уровень Лп(а).

Повышенный уровень Лп(а) у пациентов со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) как на ранних, так и на продвинутых стадиях хронической болезни почек (ХБП), включая терминальную почечную недостаточность [29], описан в целом ряде исследований [30]. Как известно, синтез Лп(а) происходит в печени; что же касается катаболизма данной частицы, то этот процесс не до конца изучен, но, как считается, осуществляется он в том числе при участии почек [31]. В настоящее время накоплены как экспериментальные, так и клинические данные, подтверждающие этот факт. Так, в одной из экспериментальных работ была обнаружена экспрессия фрагментов Апо(а) в цитоплазме клеток проксимальных канальцев, а также выявлена их экскреция с мочой после введения человеческого Лп(а) в кровоток крыс [32]. В другом исследовании авторы показали, что металлопротеиназы различных тканей, в том числе почечной, могут расщеплять молекулу Апо(а), а малые ее частицы способны экскретироваться с мочой [33]. Данные факты позволяют предположить, что снижение экскреции Апо(а) с мочой может являться одной из причин повышения уровня Лп(а) у пациентов с ХБП. Подтверждением участия почек в метаболизме Лп(а) также являются результаты исследований различного дизайна у пациентов с ХБП различной стадии (без нефротического синдрома), в которых уровень Лп(а) имел обратную корреляцию со степенью снижения pСКФ [34]. Отдельного внимания заслуживают пациенты с высокой протеинурией ввиду на-

личия исследований, подтверждающих повышение уровня Лп(а) по мере нарастания протеинурии, а максимально выражены данные взаимосвязи у пациентов с нефротическим синдромом [35]. Повышенный уровень Лп(а) у данной когорты пациентов не зависит от размера Апо(а), при этом он также продолжает обратно коррелировать со степенью снижения рСКФ [36]. Повышение уровня Лп(а) при нефротическом синдроме более вероятно может быть объяснено увеличением его синтеза (наряду с увеличением уровня продукции белков печенью в целом), нежели нарушением его катаболизма [37]. Было высказано предположение о том, что у пациентов с нефротическим синдромом Лп(а), а также крупные частицы Апо(а) пассивно фильтруются в клубочке, в то время как небольшие фрагменты попадают в мочу посредством секреции [38]. Указанные данные позволяют в настоящее время рассматривать уровень Лп(а) как ФР развития ССО и у пациентов с ХБП, однако, изоформа Апо(а) может оказаться более ценным прогностическим фактором у данной группы пациентов.

### Лп(а) и риск возникновения ССЗ

Исследования менделевской рандомизации демонстрируют наличие причинно-следственной связи между концентрацией Лп(а) в крови пациентов и риском развития ССЗ в целом, но в большей степени для ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и стеноза аортального клапана [39]. Прогностическая роль Лп(а) не зависит от приема пациентами статинов, что подчеркивает независимое влияние повышенного уровня Лп(а) от ХС ЛПНП [40]. Актуальные данные указывают на отсутствие причинно-следственной связи между повышенным уровнем Лп(а) и риском венозных тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений [41]. Данные, касающиеся взаимосвязи Лп(а) и риска инсульта, будут рассмотрены далее.

Выявленная причинно-следственная взаимосвязь между уровнем Лп(а) и риском ССО линейная, не имеет строгих пороговых значений [26]. Несмотря на это, консенсусным мнением экспертов приняты определенные рамки оценки его уровня: <30 мг/дл (75 нмоль/л) — нормальное значение, 30–50 мг/дл (75–125 нмоль/л) — пороговое значение («серая зона»), >50 мг/дл (125 нмоль/л) — повышенное значение [6]. Наличие уровня Лп(а) в «серой зоне» уже может быть ассоциировано с повышением риска ССО. Так, например, уровень Лп(а) >30 мг/дл ассоциирован с двукратным повышением риска развития ССО у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после реваскуляризации в течение года после оперативного вмешательства [относительный риск (ОР) 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–3,5] ( $p=0,004$ ) [42]. Между тем в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы могут выбираться более жесткие рамки отбора пациентов, например >70 мг/дл [43].

Каков профиль пациентов в реальной клинической практике, у которых выявляется повышенный уровень Лп(а)? Ретроспективные исследования показывают, что это пациенты после инфаркта миокарда и ИИ, пациенты с наличием в анамнезе верифицированных заболеваний периферических артерий и потребностью в комбинированной гиполипидемической терапии на момент обращения, а также пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

До 44,7% пациентов, которым проводится вторичная профилактика ССО, могут иметь уровень Лп(а) >70 мг/дл в сравнении с 3,1% пациентов, которым проводится первичная профилактика ССО [45]. Среди пациентов африканской расы, перенесших ИИ, частота выявления повышенного уровня Лп(а) может достигать 30,2% [46].

Важно отметить, что в настоящее время нет четкой позиции относительно сроков определения уровня Лп(а) после острых сосудистых событий. Концентрация Лп(а) после инфаркта миокарда может увеличиваться на 30% при оценке данного параметра спустя 6 мес после инфаркта [47]. До конца не ясно, снижается ли уровень данного параметра к исходному или продолжает персистировать; возможно, наличие системного воспаления в дебюте сосудистых катастроф [48] и старт высокоинтенсивной терапии статинами, с учетом имеющихся клинических рекомендаций [49], могут способствовать транзиторному повышению уровня Лп(а).

В настоящее время мнением экспертов не обозначена четкая позиция относительно необходимости повторного исследования уровня Лп(а) в динамике [50]. Между тем среди пациентов с пограничным уровнем Лп(а) (30,0–49,9 мг/дл) спустя 5 лет в 37% случаев наблюдалось увеличение данного параметра до уровня выше 50 мг/дл [51]. Имеющиеся данные о возможности значимого повышения уровня Лп(а) у женщин в период менопаузы дают возможность предполагать, что в дальнейшем будут сформулированы рекомендации о необходимости повторного определения данного параметра у отдельных категорий пациентов [52].

В итоге, с практической точки зрения, позиция о необходимости хотя бы однократно в течение жизни определять уровень Лп(а) у каждого пациента [53] в настоящее время дополняется утверждением о высокой целесообразности определения данного параметра в группах пациентов высокого и очень высокого риска ССО, включая пациентов, перенесших цереброваскулярные катастрофы [54].

### Лп(а) и цереброваскулярные заболевания

В настоящее время объем данных, касающихся роли Лп(а) в развитии цереброваскулярных заболеваний, меньше в сравнении с таковым для, например, ишемической болезни сердца. Между тем имеющиеся публикации все-таки позволяют формировать определенную картину, описывающую роль Лп(а) как ФР инсульта и других заболеваний головного мозга.

Метаанализ проспективных исследований, выполненный в 2007 г., впервые показал, что повышенный уровень Лп(а) ассоциирован с повышенным риском инсульта (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04–1,43;  $p=0,041$ ) [55]. Метаанализ 20 исследований, объединивший данные более чем 5000 пациентов, показал, что повышение уровня Лп(а) ассоциировано с увеличением относительного риска ИИ на 29–41% в зависимости от дизайна исследований [56]. Повышенный риск ИИ у пациентов с гиперлипопротеинемией(а) [гиперЛп(а)] также был выявлен в метаанализе 2021 г. [57]. Исследование по методу менделевской рандомизации, проведенное Y. Huang и соавт. и опубликованное в 2023 г. [58], подтверждает наличие на популяционном уровне причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и риска



инсульта, однако уровень повышения риска скромнее, чем в наблюдательных исследованиях и метаанализах (3 и 4% соответственно). Гетерогенность причин инсульта может ограничивать однозначную интерпретацию Лп(а) как ФР инсульта (без уточнения его генеза) при анализе результатов исследований.

В 2012 г. впервые было продемонстрировано, что одонуклеотидный полиморфизм (rs10455872 и rs3798220) в гене Лп(а), детерминирующий повышенный уровень Лп(а), ассоциирован именно с атеротромботическим подтипом ИИ, но не с лакунарным или кардиоэмболическим подтипом [59]. Дальнейшие исследования подтвердили эти результаты. Так, исследование BIOSIGNAL продемонстрировало ассоциацию повышенного уровня Лп(а) именно с атеротромботическим подтипом ИИ [60], а результаты исследования менделевской рандомизации, проведенного Y. Pan и соавт. в 2019 г. [61], фактически подтвердили казуальность данной ассоциации.

Крайне важны данные, касающиеся прогностической роли уровня Лп(а) и риска повторного инсульта. Первые результаты проспективной оценки роли Лп(а) как ФР ССО после ИИ были опубликованы относительно недавно: в исследовании K.S. Lange и соавт., проведенном в 2016 г. [62], было выявлено повышение риска ССО после ИИ при наличии повышенного уровня Лп(а) (ОР 2,60; 95% ДИ 1,19–5,67;  $p=0,016$ ). В исследовании Z. Feng и соавт. 2023 г. [17] уже был продемонстрирован повышенный риск именно повторного ИИ как варианта ССО после перенесенной церебральной катастрофы – однолетний риск повторного ИИ выше на 20% при уровне Лп(а)  $>30$  мг/дл (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,40;  $p=0,02$ ). Имеются данные о повышении риска повторного ИИ при гиперЛп(а) и остром/раннем восстановительном периоде после перенесенной церебральной катастрофы [63]. В дополнение необходимо указать, что повышенный уровень Лп(а) также может быть ассоциирован с худшим функциональным исходом после перенесенного ИИ [64].

За рамками обсуждения острой церебральной патологии имеются данные о роли Лп(а) при другой патологии центральной нервной системы. Исследования по методу менделевской рандомизации не подтверждают повышения риска деменции и болезни Альцгеймера при повышенном уровне Лп(а) [65], более того, возможно, имеется обратная корреляция между уровнем Лп(а) и риском развития нейродегенеративных заболеваний [61, 66].

#### Антитромбоцитарная терапия и Лп(а)

Существуют данные о разнонаправленном изменении в агрегации тромбоцитов под влиянием уровня Лп(а) [67], однако в настоящее время нет убедительных данных, требующих осуществлять выбор антитромбоцитарной терапии с учетом уровня Лп(а) ни в рамках первичной,

ни в составе вторичной профилактики. Можно предполагать, что это вопрос будущего. Тем не менее именно у пациентов с высокой концентрацией Лп(а) более длительная двойная антитромбоцитарная терапия может иметь преимущества [68]. Так, например, в исследовании PEGASUS-TIMI 54 (тикагрелор в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой) были показаны различия в риске развития «больших» кардиоваскулярных событий в зависимости от уровня ЛП(а). У пациентов группы плацебо повышенный уровень Лп(а) ( $>200$  нмоль/л) сопровождался повышением риска ССО на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,03–2,14;  $p=0,036$ ). В группе пациентов, принимавших тикагрелор, отмечался более выраженный эффект по снижению риска ССО у пациентов с гиперЛп(а) (ОР 0,70; 95% ДИ 0,45–1,08;  $p=0,11$ ), чем у пациентов с низким уровнем данного параметра (ОР 0,88; 95% ДИ 0,73–1,05;  $p=0,16$ ), при этом абсолютное снижение риска составило 2,4 и 1,2% соответственно [69]. Также возможно, что именно пациенты с гиперЛп(а) могут оказаться той когортой пациентов, у которой назначение ацетилсалициловой кислоты в рамках первичной профилактики ССО окажется наиболее приемлемым [70].

#### Коррекция повышенного уровня Лп(а)

В настоящее время не существует таргетной терапии, направленной на снижение уровня Лп(а). Имеющиеся данные показывают возможность снижения уровня Лп(а) на 19–25% на фоне PCSK9-таргетной терапии (например, инклизаном) [71]). Возможным механизмом снижения уровня Лп(а) на фоне терапии инклизаном может являться конкурентное связывание данной частицы и ХС ЛПНП за связывание с рецепторами ЛПНП, особенно при низком значении последнего [72]. Прием ниацина может снижать уровень Лп(а) на 40%, однако без влияния на риск ССО; его рутинное применение ограничено плохой переносимостью [73]. В настоящее время аферез Лп(а) является доступным способом снижения уровня данного параметра на 25–30% у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией и в рамках вторичной профилактики [50], однако медицинское сообщество находится в ожидании таргетных препаратов для снижения уровня Лп(а) [74].

#### Заключение

Таким образом, Лп(а) в настоящее время рассматривается как ФР развития ряда ССЗ, в частности ИИ, ишемической болезни сердца, стеноза аортального клапана. Уровень Лп(а) в крови во многом генетически детерминирован. Выявление повышенного уровня Лп(а) позволяет реклассифицировать риск ССО. В случае выявления повышенного уровня Лп(а) более строгая коррекция других ФР ССО целесообразна в рамках как первичной, так и вторичной профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019. 170 с. Доступно по ссылке: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>

[Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. — Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (In Russ.)].

2. Feigin VL, Owolabi MO. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol.* 2023 Dec;22(12):1160–206. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00277-6



3. Бойцов СА, Проваторов СИ. Возможно-сти диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10. doi: 10.26442/00403660.2023.01.20203 [Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(1):5-10. doi: 10.26442/00403660.2023.01.20203 (In Russ.)].
4. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
5. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J*. 2022 Jan 31;43(4):249-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehab532
6. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3925-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
7. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jan;42(1):e48-e60. doi: 10.1161/ATV.0000000000000147. Epub 2021 Oct 14.
8. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids*. 2020 Feb 1;2020:3491764. doi: 10.1155/2020/3491764
9. Khovidhunkit W. Lipoprotein(a). Endotext. Oct. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596274/> (accessed 11.03.2024).
10. Ahmed S, Shah P, Ahmed O. Biochemistry, Lipids. StatPearls. May 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952/> (accessed 30.12.2024).
11. Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicine*. 2021 Jul 19;9(7):838. doi: 10.3390/biomedicine9070838
12. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80(2):458-65. doi: 10.1172/JCI113093
13. Cegla J, Neely RDG, France M, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019 Dec;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020 Feb 1;296:48.
14. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:1-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.017
15. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 1;126:94-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043. Epub 2020 Apr 7.
16. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020 Jul 7;12(7):2024. doi: 10.3390/nu12072024
17. Feng Z, Xu J, Jin A, et al. Elevated Homocysteine Intensify the Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jan 3;12(1):e026707. doi: 10.1161/JAHA.122.026707. Epub 2022 Dec 24.
18. Yang C, Zhu CG, Sui YG, et al. Synergetic impact of lipoprotein(a) and fibrinogen on stroke in coronary artery disease patients. *Eur J Clin Invest*. 2024 Feb 16:e14179. doi: 10.1111/eci.14179. Epub 2024 Feb 16.
19. Arnold N, Blaum C, Gossling A, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. *Eur Heart J*. 2024 Mar 27;45(12):1043-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehad867
20. Liu H, Fu D, Luo Y, Peng D. Independent association of Lp(a) with platelet reactivity in subjects without statins or antiplatelet agents. *Sci Rep*. 2022 Oct 5;12(1):16609. doi: 10.1038/s41598-022-21121-7
21. Афанасьева ОИ, Пылаева ЕА, Клесарева ЕА и др. Липопротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):31-8. doi: 10.17116/terarkh201688931-38 [Afanasyeva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):31-8. doi: 10.17116/terarkh201688931-38 (In Russ.)].
22. Клесарева ЕА, Афанасьева ОИ, Кононова ЕВ и др. Повышенный титр IgM аутоантител к липопротеиду(а) как антиатерогенный фактор у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):13-20. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-13-20 [Klesareva EA, Afanasyeva OI, Kononova EV, et al. Raised IgM autoantibody titer to lipoproteide(a) as antiatherogenic factor in severe hypercholesterolemia patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):13-20. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-13-20 (In Russ.)].
23. Van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017 Mar;12(Suppl 1):55-9. doi: 10.1007/s11789-017-0087-y
24. Емельяничик ВС, Мариловцева ОВ, Хомченков РВ и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5499. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499 [Emelyanichik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5499. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499 (In Russ.)].
25. Nissen SE, Wolski K, Cho L, et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Open Heart*. 2022 Oct;9(2):e002060. doi: 10.1136/openhrt-2022-002060
26. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):465-74. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291
27. Panza GA, Blazek O, Tortora J, et al. Prevalence of lipoprotein(a) measurement in patients with or at risk of cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2023 Nov-Dec;17(6):748-55. doi: 10.1016/j.jacl.2023.09.016
28. Matveyenko A, Pavlyha M, Reyes-Soffer G. Supporting evidence for lipoprotein(a) measurements in clinical practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 May;37(3):101746. doi: 10.1016/j.beem.2023.101746
29. Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, et al. Lipoprotein-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2010 Jul;32(6):647-52. doi: 10.3109/0886022X.2010.486097
30. Lin J, Reilly MP, Terembula K, Wilson FP. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with mild renal impairment in type 2 diabetics independent of albuminuria. *PLoS One*. 2014 Dec 9;9(12):e114397. doi: 10.1371/journal.pone.0114397
31. Albers JJ, Koschinsky ML, Marcovina SM. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):961-2. doi: 10.1038/sj.ki.5002240
32. Reblin T, Donarski N, Fineder L, et al. Renal handling of human apolipoprotein(a) and its fragments in the rat. *Am J Kidney Dis*. 2001 Sep;38(3):619-30. doi: 10.1053/ajkd.2001.26889

33. Frank S, Hrzenjak A, Blaschitz A, et al. Role of various tissues in apo(a) fragmentation and excretion of fragments by the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2001 Jun;31(6):504-12. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00811.x
34. Kovesdy CP, Astor BC, Longenecker JC, Coresh J. Association of kidney function with serum lipoprotein(a) level: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991–1994). *Am J Kidney Dis*. 2002 Nov;40(5):899-908. doi: 10.1053/ajkd.2002.36319
35. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026. Epub 2016 Apr 26.
36. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Apr;18(2):234-7. doi: 10.1007/s10157-013-0875-8. Epub 2013 Oct 16.
37. De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Aug;9(8):1474-81. doi: 10.1681/ASN.V981474
38. Doucet C, Mooser V, Gonbert S, et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Mar;11(3):507-13. doi: 10.1681/ASN.V113507
39. Wang S, Zha L, Chen J, et al. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Oct 27;27(1):211. doi: 10.1186/s40001-022-00825-6
40. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018 Oct 13;392(10155):1311-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0. Epub 2018 Oct 4.
41. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016 Nov;57(11):1953-75. doi: 10.1194/jlr.R071233. Epub 2016 Sep 27.
42. Тмоян НА, Афанасьева ОИ, Зотиков АЕ и др. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12 [Tmojan NA, Afanasieva OI, Zotikov AE, et al. Raised level of lipoproteide(a) as a predictor of cardiovascular complication post revascularization of the lower extremities arteries. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12 (In Russ.)].
43. Study Details. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023552> (accessed 04.01.2024).
44. Rubio-Serrano J, Gullon Ojeto A, Suarez Fernandez C. Clinical characteristics associated with elevated levels of lipoprotein(a) in patients with vascular risk. *Adv Lab Med*. 2023 Dec 1;4(4):396-401. doi: 10.1515/almed-2023-0150
45. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. Estimating the Prevalence and Characteristics of Patients Potentially Eligible for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies in a Real-World Setting. *Biomedicines*. 2023 Dec 12;11(12):3289. doi: 10.3390/biomedicines11123289
46. Gyabaah S, Adu-Boakye Y, Sarfo-Kantanka O, et al. Frequency & factors associated with elevated lipoprotein-a among Ghanaian stroke survivors. *J Neurol Sci*. 2024 Jan 15;456:122839. doi: 10.1016/j.jns.2023.122839
47. Ziogos E, Vavuranakis MA, Harb T, et al. Lipoprotein(a) concentrations in acute myocardial infarction patients are not indicative of levels at six month follow-up. *Eur Heart J Open*. 2023 Apr 5;3(2):oead035. doi: 10.1093/ehjopen/oead035
48. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
49. Tsimikas S, Gortds PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2275-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310
50. Ward NC, Watts GF, Bishop W, et al. Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ*. 2023 Mar;32(3):287-96. doi: 10.1016/j.hlc.2022.11.015. Epub 2023 Jan 25.
51. Zhang YQ, Duan YL, Sun JY. Study on the 5-year trend and influencing factors of lipoprotein (a) concentration in community-based population. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2023 Dec 24;51(12):1234-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20230817-00090
52. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:76-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023
53. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/15604071-2023-5471
- [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/15604071-2023-5471 (In Russ.)].
54. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, et al. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024 Apr 3;18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651
55. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1959-66. doi: 10.1161/STROKEA-HA.106.480657
56. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):496-503. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
57. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15660. doi: 10.1038/s41598-021-95141-0
58. Huang Y, Zhang R, Han L, et al. Lipoprotein(a) and stroke: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci*. 2023 May 12;15:1178079. doi: 10.3389/fnagi.2023.1178079
59. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21;60(8):722-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.078
60. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021 Jun 7;42(22):2186-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehab081
61. Pan Y, Li H, Wang Y, et al. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3532-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.119.026872
62. Lange KS, Nave AH, Liman TG, et al. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):36-42. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014436. Epub 2016 Nov 17.
63. Hong XW, Wu DM, Lu J, et al. Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):718-26. doi: 10.1007/s12035-016-0346-9. Epub 2016 Dec 21.
64. Zhang W, Zhang XA. Prognostic value of serum lipoprotein(a) levels in patients with acute ischemic stroke. *Neuroreport*. 2014 Mar 5;25(4):262-6. doi: 10.1097/WNR.0000000000000094

65. Larsson SC, Gill D, Mason AM, et al. Lipoprotein(a) in Alzheimer, Atherosclerotic, Cerebrovascular, Thrombotic, and Valvular Disease: Mendelian Randomization Investigation. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1826-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045826. Epub 2020 Jun 1.
66. Kunutsor SK, Khan H, Nyssens K, Laakkonen JA. Is lipoprotein (a) protective of dementia? *Eur J Epidemiol*. 2016 Nov;31(11):1149-52. doi: 10.1007/s10654-016-0184-0. Epub 2016 Jul 13.
67. Bhatia HS, Becker RC, Leibundgut G, et al. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024 May;21(5):299-311. doi: 10.1038/s41569-023-00947-2. Epub 2023 Nov 8.
68. Cui K, Wu S, Yin D, et al. Prolonged dual antiplatelet therapy in invasively treated acute coronary syndrome patients with different lipoprotein(a) concentrations. *Cardiol J*. 2024;31(1):32-44. doi: 10.5603/cj.93062. Epub 2023 Oct 19.
69. Patel SM, Bonaca MP, Morrow DA, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of Antiplatelet Therapy: Insights from the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JACC Adv*. 2023 Nov;2(9):100675. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100675. Epub 2023 Oct 28.
70. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, et al. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated Lipoprotein (a)-A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol*. 2023 Sep 1;15:100579. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100579
71. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 12;16(4):577. doi: 10.3390/ph16040577
72. Stoekenbroek RM. Inclisiran-mediated reductions in Lp(a) in the ORION-1 trial. Available at: [https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement\\_1/ehz746.0015/5595089](https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz746.0015/5595089) (accessed 11.03.2024).
73. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Feb;11(2):e001696. doi: 10.1161/CIRC-GEN.117.001696
74. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, et al. Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels-Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 May 16;16(5):750. doi: 10.3390/ph16050750

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
27.02.2024/21.05.2024/22.05.2024

#### 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.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Скиба Я.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>  
Полушин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>  
Саганова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-9850-1107>  
Соколов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>  
Полякова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-3231-6152>  
Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>  
Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>



# Изолированный тремор головы



Залялова З.А.<sup>1,2</sup>, Ермакова М.М.<sup>1,3</sup>, Хаятова З.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

<sup>2</sup>Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань; <sup>3</sup>ООО «Многофункциональный медицинский центр», Чебоксары

<sup>1</sup>Россия, 420049, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5;

<sup>3</sup>Россия, 428015, Чебоксары, ул. Спиридонова Михайлова, 1

Изолированный тремор головы (ИТГ) — патологическое состояние, характеризующееся тремором головы без дистонических поз или тремора в других частях тела. Ранее тремор головы было принято относить к эссенциальному дрожанию в связи с его высокой частотой встречаемости в семьях пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ) и с тем, что тремор головы может предшествовать дрожанию рук. Накопившиеся наблюдения последнего времени ставят эту теорию под сомнение. Неритмичный характер тремора, низкая эффективность лекарственных препаратов, используемых при ЭТ, применение ботулинического нейротропина типа А с хорошим ответом говорят о дистонической природе дрожания. Нейрофизиологическим подтверждением того, что ИТГ относится к дистонии, являются измененный соматосенсорный порог временной дискриминации, изменения метаболизма по данным ДАТ-спектроскопии (позитронно-эмиссионная спектроскопия, используемая для определения изменения уровня дофамина), изменение мигательного рефлекса.

**Ключевые слова:** тремор головы; эссенциальный тремор; цервикальная дистония; дрожание.

**Контакты:** Марина Михайловна Ермакова; [Esenia171@rambler.ru](mailto:Esenia171@rambler.ru)

**Для ссылки:** Залялова ЗА, Ермакова ММ, Хаятова ЗГ. Изолированный тремор головы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):144–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-144-148

## Isolated head tremor

Zalyalova Z.A.<sup>1,2</sup>, Ermakova M.M.<sup>1,3</sup>, Khayatova Z.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan, Kazan; <sup>3</sup>"Multifunctional medical center" LLC, Cheboksary

<sup>1</sup>49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>2</sup>5, Isaeva St., Kazan 420039, Russia; <sup>3</sup>1, Spiridona Mikhailova St., Cheboksary 428015, Russia

Isolated head tremor (IHT) is a pathological condition characterized by tremor of the head without dystonic posturing or tremor in other parts of the body. In the past, head tremor was commonly referred to as essential tremor because it is very common in families of patients with essential tremor and may precede hand tremor. Several recent observations cast doubt on this theory. The irregular character of the tremor, the low efficacy of the drugs used for essential tremor and the use of botulinum neurotoxin type A with good response point to the dystonic character of the tremor. Neurophysiological evidence for a relationship between IHT and dystonia includes an altered somatosensory temporal discrimination threshold, metabolic changes according to DAT spectrography (positron emission spectrography to determine changes in dopamine levels) and a change in the blink reflex.

**Keywords:** head tremor; essential tremor; cervical dystonia; tremor.

**Contact:** Marina Mikhailovna Ermakova; [Esenia171@rambler.ru](mailto:Esenia171@rambler.ru)

**For reference:** Zalyalova ZA, Ermakova MM, Khayatova ZG. Isolated head tremor. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):144–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-144-148

Согласно определению Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений (International Parkinson and Movement Disorder Society), тремор — это непроизвольное, ритмичное, колебательное движение какой-либо части тела [1]. Ритмичность — отличительная черта тремора, которая позволяет дифференцировать его с другими видами расстройств движений. Согласно новому определению, тремор характеризуется двумя осями. Ось 1 фокусируется на времени начала дрожания, развития тремора в динамике, семейной истории, ответе на употребление алкоголя, особенностях неврологического статуса (какие части тела вовлечены в дрожание; поза, активирующая тремор; частота дрожания). Ось 2 отражает причину возникновения тремора [2]. Существует широкий спектр дрожательных синдромов с различной этиологией, от болезней обмена с дебютом преимущественно в детском возрасте, применения ряда лекарственных препаратов, болезни Паркинсона до дистонии и эссенциального тремора (ЭТ).

Тремор головы может быть проявлением различных заболеваний и состояний, в том числе ЭТ и цервикальной дистонии (ЦД). Поэтому при верификации диагноза особое внимание уделяется сопутствующим симптомам. Для ЭТ в первую очередь характерно наличие дрожания в руках. При ЦД присутствуют не только дрожание, но и патологическая установка головы и шеи, корригирующие жесты [3]. Гораздо большего внимания требует изолированный тремор головы (ИТГ) в отсутствие каких-либо дополнительных симптомов.

Тремор головы может быть проявлением различных заболеваний и состояний, в том числе ЭТ и цервикальной дистонии (ЦД). Поэтому при верификации диагноза особое внимание уделяется сопутствующим симптомам. Для ЭТ в первую очередь характерно наличие дрожания в руках. При ЦД присутствуют не только дрожание, но и патологическая установка головы и шеи, корригирующие жесты [3]. Гораздо большего внимания требует изолированный тремор головы (ИТГ) в отсутствие каких-либо дополнительных симптомов.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):144–148



### Проявления и диагностика ИТГ

ИТГ — патологическое состояние, характеризующееся тремором головы без дистонических поз или тремора в других частях тела [1]. Однако до сих пор неясно, предшествует ли ИТГ дистонии, или это начальные проявления ЭТ, или же ИТГ является самостоятельным феноменом; каковы прогнозы его течения и динамика; можно ли на основании дополнительных маркеров дифференцировать дистонический или эссенциальный характер на этапе его локализации лишь в мышцах шеи [4].

В соответствии с определением Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, ЭТ — изолированный постуральный или кинетический тремор с вовлечением обеих рук длительностью не менее 3 лет. У пациентов с ЭТ, помимо дрожания рук, может быть тремор головы, голоса или нижних конечностей [5].

Тремор головы составляет 10,9–18,0% от всех случаев ЭТ в популяционных исследованиях и достигает 60% в исследованиях Банка мозга [3]. Клинически частота дрожания головы совпадает с частотой тремора конечностей и составляет 5–10 Гц. Поскольку тремор головы у пациентов с ЭТ является разновидностью постурального тремора, он исчезает в положении лежа [6].

Особенностями группы пациентов с ЭТ в сочетании с тремором головы являются более позднее начало, высокий риск развития выраженного когнитивного снижения и, согласно данным воксельной морфометрии мозга, атрофия червя мозжечка [7]. Пациенты с дрожанием при ЭТ не замечают дрожания головы, о наличии которого узнают от окружающих или от врача-исследователя, поэтому точное время возникновения дрожания головы трудно установить [8]. В силу недостаточной осведомленности пациентов о наличии дрожания и его негрубых проявлений, истинную распространенность ИТГ определить сложно.

В одном из недавних исследований 241 родственника пациентов с ЭТ (первая линия/степень родства) изолированный преходящий тремор головы (без дрожания другой локализации) был обнаружен у 21% (в группе контроля — у 2%). ИТГ возникал при разговоре, движениях головы, и часто дрожание не беспокоило самих пациентов, а выявлялось в ходе неврологического обследования или упоминалось родственниками. Авторы делают предположение, что тремор головы может быть дебютом ЭТ [9]. В исследовании 234 пациентов с ЭТ дрожание головы присутствовало у  $\frac{2}{3}$  пациентов. В этом же исследовании было обнаружено, что тремор головы чаще встречается у женщин, особенно в возрасте старше 50 лет, также при наличии тремора головы отмечаются более поздний дебют дрожания и наличие сопутствующего когнитивного снижения [10].

С другой стороны, тремор головы присутствует у 28–68% пациентов с ЦД. Феноменологической характеристикой дистонии является наличие дистонической позы или установки головы, при преодолении которой у пациентов возникает дрожание вследствие дискоординированной работы мышц агонистов и антагонистов. В то же время дистоническая установка головы может быть субклинической, со значительным преобладанием тремора. Сенсорные трюки, которые помогают пациентам преодолеть патологическую установку, могут имитировать попытку маскировки дрожания и ошибочно восприниматься как корригирующий жест. Тремор в своем определении подразумевает ритмичные

сокращения, в то же время движения головы у пациента с ЦД часто называют осцилляциями в силу их непостоянства и неритмичности [11]. Тремор усиливается при повороте или наклоне головы в контралатеральную от дистонической позы сторону, усиливается в положении лежа. Согласно ряду исследований, наличие тремора головы часто свидетельствует о более длительном течении дистонии [4].

Патологическую установку головы у пациентов с тремором головы сложно выявить визуально. Применение компьютеризированных программ позволяет выявить наклон головы или ее ротацию, что может подтверждать дистонический паттерн дрожания. A.G. Shaikh и соавт. [12] обнаружили, что у 14 пациентов с ЦД дрожание зависело от угла ротации и уменьшалось при уменьшении угла поворота.

Основываясь на гипотезе дистонии, одно исследование показало, что у пациентов с ИТГ увеличен соматосенсорный временной порог дискриминации (somatosensory temporal discrimination threshold, STDT) — наиболее короткий интервал, необходимый для выделения двух последовательных тактильных стимулов как отдельных, что в настоящее время является нейрофизиологическим обоснованием дистонии. У пациентов с ЭТ изменения STDT не обнаружены. Вероятно, STDT является следствием измененной дофаминергической передачи, что подтверждается гипотетическим по данным ДАТ-спектроскопии (позитронно-эмиссионной спектроскопии, которая используется для определения изменения уровня дофамина) в височной доле. Предполагается, что оба изменения могут быть отражением одного патофизиологического механизма. Согласно полученным данным, у пациентов с ИТГ не было обнаружено изменений передачи дофамина по данным ДАТ-спектроскопии, а также в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу группой контроля изменено время STDT, что является косвенным признаком дистонии. Минусом обоих методов является невысокая чувствительность: изменения показателей ДАТ-спектроскопии и STDT могут возникать при болезни Паркинсона, атипичном паркинсонизме, когнитивном снижении и аффективных расстройствах, но не возникают при ЭТ [13]. Несмотря на выявляемое методами функциональной нейровизуализации снижение дофаминергической передачи при дистонии, при постмортальных исследованиях пациентов ни с дистонией, ни с ЭТ не обнаружено наличие телец Леви в стволе мозга или коре больших полушарий, в отличие от морфологических изменений в мозжечке. Первичную роль мозжечка в патогенезе дистонии и ЭТ подтверждают исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии, морфометрии мозга [14].

Нейрофизиологические исследования также использовались для изучения характера тремора при дистонии по сравнению с таковым у пациентов с ЭТ. В 1997 г. G. Deuschl и соавт. [15] опубликовали результаты исследования поверхностной электромиографии, в котором средняя амплитуда тремора рук у 55 пациентов со спастической кривошеей была меньше, чем у пациентов с ЭТ. В 2009 г. A.G. Shaikh и соавт. [16] сообщили о регистрации тремора конечностей с помощью трехосевого акселерометра у 19 пациентов с ЦД, 35 пациентов с ЭТ и 18 здоровых людей.

Нерегулярность амплитуды и частоты тремора была на 50% выше у пациентов с ЦД, чем при ЭТ. Средняя частота тремора при ЦД также была выше, чем у пациентов с ЭТ.

A. Münchau и соавт. [17] опубликовали исследование мигательного рефлекса у 11 пациентов с ЭТ и 19 пациентов с ЦД в сочетании с тремором рук. У пациентов с ЭТ как пре-, так и постсинаптические механизмы R1-компонента мигательного рефлекса были интактными, однако у больных ЦД пресинаптическое торможение было снижено в 50% случаев.

Кривая восстановления мигательного рефлекса является показателем возбудимости ствола мозга, что характеризуется увеличением R2-компонента мигательного рефлекса у пациентов с двигательными расстройствами [18]. R. Nistico и соавт. [19] сравнили 10 пациентов с дистоническим тремором (пять — с ЦД без тремора конечностей и пять — с дистоническим тремором конечностей), 10 пациентов с ЭТ и 12 здоровых добровольцев. Коэффициент площади  $R^2$  (площадь  $R^2$  условной реакции, деленная на площадь  $R^2$  безусловного ответа) был значительно увеличен при дистоническом треморе по сравнению с пациентами с ЭТ и с контролем. Кривая мигательного рефлекса не показала никакой разницы между пациентами с дистонией шеи и пациентами с дистоническим тремором конечностей. Авторы пришли к выводу, что кривую восстановления мигательного рефлекса можно использовать для дифференциации дистонического и эссенциального тремора.

Лонгитудинальное исследование G. Ferrazzano и соавт. [20] включало 20 пациентов с ИТГ, в начале исследования и через 5 лет записывалось видео. Видеозаписи были просмотрены двумя независимыми опытными специалистами по двигательным расстройствам с использованием Клинической рейтинговой шкалы Фана—Толоса—Марсдена для тремора и пересмотренной Шкалы оценки спастической кривошеи Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS). Средняя тяжесть тремора при включении в исследование составила  $2,7 \pm 0,9$  балла по шкале Фана—Толоса—Марсдена. При контрольном обследовании через 5 лет у 15 (75%) из 20 пациентов с ИТГ выявлены дистонические позы шеи, а у остальных 5 (25%) пациентов — только ИТГ. Средняя тяжесть дистонии, измеренная с использованием общего балла TWSTRS-2, составила  $11,8 \pm 3,6$ . Тяжесть тремора головы не изменилась между исходным состоянием и значением через 5 лет наблюдения ( $p > 0,05$ ). При дальнейшем обследовании ни у одного пациента не было отмечено тремора или дистонии в какой-либо части тела, кроме шеи, а также у них не развились признаки паркинсонизма. Исследование показало, что у пациентов с ИТГ со временем может развиться ЦД.

### Терапия ИТГ

К сожалению, на данный момент отсутствуют убедительные данные об эффективности таблетированной медикаментозной терапии в отношении ИТГ, применяемой как при ЦД, так и при ЭТ [21]. Вероятным подтверждением дистонического характера дрожания при ИТГ является эффективность ботулинического токсина, однако требуются дополнительные крупномасштабные исследования [4].

Самым широко применяемым препаратом для коррекции статического и кинетического тремора является пропранолол. Однако пропранолол эффективен только в отношении дрожания конечностей и не оказывает влияния на тремор головы вне зависимости от этиологии дрожания. При сравнительном исследовании двух групп пациентов с ЭТ в сочетании с дрожанием головы и пациентов с ЦД,

осложненной дрожанием головы и/или конечностей, было показано, что применение пропранолола оказало влияние только на дрожание конечностей у пациентов с ЭТ. Дрожание головы при ЭТ и тремор при ЦД остались неизменными даже при применении высоких доз препарата ( $> 320$  мг/сут) [22]. Тригексифенидил — препарат первой линии для пациентов с ЦД, в основе механизма действия которого лежит блокирование Н-холинорецепторов, — в дозе 4–10 мг/сут оказывает мягкое или умеренное влияние на дрожание головы, однако частота и выраженность побочных эффектов в виде когнитивного снижения, вялости, спутанности, увеличения частоты психотических реакций и даже хореи очень высока, что ограничивает его длительное применение у пациентов с ИТГ. Клоназепам является препаратом второй линии в терапии пациентов с ЦД, влияя на ГАМК-рецепторы головного мозга. При применении у пациентов с ЦД клоназепам уменьшает выраженность проявления дистонии, но не влияет на выраженность тремора головы [23].

Пилотное перекрестное исследование с оценкой эффективности зонисамида в лечении пациентов с ИТГ было основано на известной неэффективности стандартных методов лечения ЭТ для уменьшения дрожания головы и головы. Всем субъектам с ИТГ в случайном порядке назначали зонисамид или пропранолол. Пропранолол является препаратом первой линии в терапии кинетического и статического дрожания. Зонисамид, предположительно, является блоком потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов, а также снижает активность нейронов посредством взаимодействия с ГАМК, что приводит к понижению степени синхронизированного нейронного возбуждения, и это позволяет увеличить соматосенсорный порог временной дискриминации (STDT). После периода вымывания субъектов переводили на терапию альтернативным препаратом. Установлено, что зонисамид более эффективен при лечении пациентов с ИТГ, чем пропранолол, и не связан с серьезными побочными эффектами [24].

Имеются два открытых исследования и два рандомизированных клинических исследования применения ботулинических токсинов типа А (БТА), показавшие неоднозначные результаты в лечении тремора головы. Первое открытое исследование провели J. Jankovic и K. Schwartz [25]. В исследовании у 42 из 51 пациента с тремором отмечался инвалидизирующий тремор головы различных типов (эссенциальный, дистонический). Об общем улучшении после терапии БТА в сравнении с плацебо (ПЛ) сообщили 67% пациентов с тремором головы. В другом исследовании J. Wissel и соавт. [26] показали значительное улучшение по субъективным ощущениям, клинической оценке и акселерометрии через 2–3 нед после инъекции у 14 пациентов с недистоническим и 29 — с дистоническим вариантом дрожания, получивших БТА.

Позднее R. Pahwa и соавт. [27] провели небольшое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 10 пациентов с тремором головы, связанным с ЭТ, и отметили, что у 50% пациентов в группе онаботулотоксина А наблюдалось улучшение (по сравнению с 10% в группе ПЛ), но никаких существенных различий в отношении клинической оценки или данных акселерометрии обнаружено не было. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании 120 пациентов с ЭТ или ИТГ были распределены в соотношении 1:1, получая БТА или ПЛ. Отбор паци-

ентов проводили по строгим критериям, исключая пациентов с дистоническим тремором головы. БТА или ПЛ вводили под контролем электромиографии в каждую ременную мышцу головы каждые 12 нед дважды. Эффективность инъекции БТА по Шкале клинического глобального впечатления от изменений (Clinical Global Impression Scale, CGI) была выше, чем ПЛ, в отношении снижения тяжести ЭТ или ИТГ на 18-й неделе, но не на 24-й неделе [28].

В исследованиях эффективность введения БТА достигала показателей выше 50% с аналогичными ожидаемыми и прогнозируемыми побочными эффектами в виде слабости мышц, дисфагии, боли в месте инъекции и короткой длительности эффекта после процедуры.

По совокупности данных о патогенезе, клинической картине, особенностях функциональных методов дообследования, ответе на медикаментозную терапию ИТГ в настоящее время может восприниматься как дистонический феномен. В 2011 г. в рамках поиска новых методов лечения для оптимизации терапии пациентов с ЦД проведено проспективное двойное плацебоконтролируемое рандомизированное многоцентровое исследование инкоботулотоксина типа А, которое показало его эффективность и безопасность у 233 пациентов с ЦД [29]. Побочные эффекты после введения были сопоставимы с таковыми онаботулотоксина типа А. В 2022 г. та же группа авторов в связи с неудовлетворенностью пациентов терапией из-за нарастания симптомов заболевания в интервале между инъекциями провела исследование инкоботулотоксина типа А у 282 пациентов, сопоставляя данные короткого (каждые  $8 \pm 2$  нед) или длинного (каждые  $10 \pm 2$  нед) интервала введения препарата. По результатам исследования, удовлетворенность терапией в разных интервалах сопоставима; увеличения частоты и выраженности побочных действий в зависимости от интервала введения выявлено не было; индивидуальный интервал введения препарата значительно улучшает качество жизни пациентов [30].

В исследованиях ИТГ была применена молекула БТА, содержащая белковую молекулу стабилизатора. Учитывая потенциальную эффективность препарата в течение короткого времени, применение инкоботулотоксина типа А может обеспечить увеличение удовлетворенности благодаря гибким интервалам введения и возможности увеличения кратности

инъекций ботулинического нейротропина без риска формирования нейтрализующих антител (НАТ) со вторичной неэффективностью препарата. Вторичная неэффективность ботулинического нейротропина — большая проблема как для исследователей, так и для пациентов. Результаты открытого рандомизированного исследования говорят об эффективности и безопасности перехода на инкоботулотоксин типа А даже после формирования НАТ с последующим сохранением эффективности в течение длительного времени, с учетом продолжения введения препарата [29].

Для уменьшения выраженности и частоты побочных эффектов инъекций, таких как слабость мышц шеи, важен индивидуальный подбор доз, и, возможно, субмаксимальные дозы будут обладать достаточным клиническим эффектом в отсутствие избыточной слабости. Более того, начало терапии с высоких доз является одним из факторов формирования вышеупомянутых НАТ. В то же время уменьшение дозового режима может способствовать укорочению периода эффективности действия препарата [31]. Отсутствие данных о вторичной неэффективности инкоботулотоксина типа А даже в условиях частого введения свидетельствует в пользу длительной эффективности и безопасности применения препарата [29].

### Заключение

Вопрос этиологической принадлежности ИТГ не решен. С одной стороны, при ИТГ нет никаких дополнительных клинических феноменов кроме дрожания, тремор может задолго предшествовать дрожанию конечностей и является у членов семьи пациентов с ЭТ. С другой стороны, его неритмичный характер, усиление при повороте головы в одну из сторон или в положении лежа, катamnестические наблюдения указывают на его дистоническую природу. Дополнительные признаки в виде увеличения порога временной дискриминации, гипометаболизма по данным ДАТ-спектрографии, изменения характеристик мигательного рефлекса, неэффективность препаратов для лечения дистонии, включая БТА, являются достаточно убедительными аргументами, позволяющими расценивать ИТГ как дистонический феномен. Ботулинотерапия может рассматриваться как метод лечения ИТГ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al; Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):75-87. doi: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30.
- Pandey S. Is essential tremor a family of diseases or a syndrome? A syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2022;163:31-59. doi: 10.1016/bs.irm.2022.02.002. Epub 2022 Mar 21.
- Louis ED, Badejo FM, Cristal AD, et al. Early Head Tremor in Essential Tremor: A Case Series and Commentary. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017 Mar 25;7:453. doi: 10.7916/D8KW5MRG
- Murgai AA, Jog M. Focal limb dystonia and tremor: Clinical update. *Toxicon.* 2020 Mar;176:10-4. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.01.004. Epub 2020 Jan 13.
- Ермакова ММ, Залялова ЗА. Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2023;57(3):8-14. doi: 10.31363/2313-7053-2023-674 [Ermakova MM, Zalyalova ZA. Cognitive decline in patients with essential tremor. *Obozreniye psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2023;57(3):8-14. doi: 10.31363/2313-7053-2023-674 (In Russ.)].
- Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Feb;83(2):179-81. doi: 10.1136/jnnp-2011-300823. Epub 2011 Nov 5.
- Залялова ЗА, Мунасипова СЭ, Ермакова ММ. Особенности когнитивных функций у пациентов с эссенциальным тремором. *Практическая медицина.* 2023;21(3):74-8. doi: 10.32000/2072-1757-2023-3-74-78 [Zalyalova ZA, Munasipova SE, Yermakova MM. Features of cognitive functions in patients with essential tremor. *Prakticheskaya meditsina.* 2023;21(3):74-8. doi: 10.32000/2072-1757-2023-3-74-78



8. Louis ED, Hernandez N, Ionita-Laza I, et al. Does rate of progression run in essential tremor families? Slower vs. faster progressors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:363-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.005. Epub 2012 Oct 31.
9. Louis ED, Meyers JH, Cristal AD, et al. Transient, Isolated Head Tremor in "Unaffected" Individuals: Is Essential Tremor an Even More Prevalent Disease Than We Suppose? *Front Neurol.* 2018 Jul 13;9:570. doi: 10.3389/fneur.2018.00570
10. Lenka A, Bhalsing KS, Jhunjhunwala KR, et al. Are patients with limb and head tremor a clinically distinct subtype of essential tremor? *Can J Neurol Sci.* 2015 May;42(3):181-6. doi: 10.1017/cjn.2015.23. Epub 2015 Apr 10.
11. Chen Q, Vu JP, Cisneros E, et al. Postural Directionality and Head Tremor in Cervical Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020 Jan 20;10. doi: 10.7916/tohm.v0.745
12. Shaikh AG, Zee DS, Jinnah HA. Oscillatory head movements in cervical dystonia: Dystonia, tremor, or both? *Mov Disord.* 2015 May;30(6):834-42. doi: 10.1002/mds.26231. Epub 2015 Apr 16.
13. Ferrazzano G, Frantellizzi V, De Bartolo MI, et al. Isolated head tremor: A DAT-SPECT and somatosensory temporal discrimination study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Dec;81:56-59. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.015. Epub 2020 Oct 9.
14. Conte A, Ferrazzano G, Belvisi D, et al. Somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease, dystonia and essential tremor: Pathophysiological and clinical implications. *Clin Neurophysiol.* 2018 Sep;129(9):1849-53. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.024. Epub 2018 Jun 27.
15. Deuschl G, Heinen F, Guschlbauer B, et al. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord.* 1997 Jul;12(4):547-52. doi: 10.1002/mds.870120411
16. Shaikh AG, Jinnah HA, Tripp RM, et al. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Feb;79(2):187-9. doi: 10.1136/jnnp.2007.131110. Epub 2007 Sep 14.
17. Münchau A, Schrag A, Chuang C, et al. Arm tremor in cervical dystonia differs from essential tremor and can be classified by onset age and spread of symptoms. *Brain.* 2001 Sep;124(Pt 9):1765-76. doi: 10.1093/brain/124.9.1765
18. Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord.* 1988;3(1):61-9. doi: 10.1002/mds.870030108
19. Nistico R, Pirritano D, Salsone M, et al. Blink reflex recovery cycle in patients with dystonic tremor: a cross-sectional study. *Neurology.* 2012 Apr 24;78(17):1363-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182518316. Epub 2012 Apr 11.
20. Ferrazzano G, Belvisi D, De Bartolo MI, et al. Longitudinal evaluation of patients with isolated head tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Jan;94:10-12. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.018. Epub 2021 Nov 26.
21. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(3):85-9. [Zalialova ZA. Current classifications of dystonies, treatment strategy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(3):85-9 (In Russ.)].
22. Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. *J Neurol.* 2018 Nov;265(11):2695-703. doi: 10.1007/s00415-018-9052-z. Epub 2018 Sep 12.
23. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics.* 2014 Jan;11(1):128-38. doi: 10.1007/s13311-013-0230-5
24. Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. Effects of zonisamide on isolated head tremor. *Eur J Neurol.* 2008 Nov;15(11):1212-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02296.x. Epub 2008 Aug 27.
25. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology.* 1991 Aug;41(8):1185-8. doi: 10.1212/wnl.41.8.1185
26. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, et al. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord.* 1997 Sep;12(5):722-6. doi: 10.1002/mds.870120516
27. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology.* 1995 Apr;45(4):822-4. doi: 10.1212/wnl.45.4.822
28. Marques A, Pereira B, Simonetta-Moreau M, et al; Btx-HT Study Group. Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor. *N Engl J Med.* 2023 Nov 9;389(19):1753-65. doi: 10.1056/NEJMoa2304192
29. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al; U.S. XEOMIN Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci.* 2011 Sep 15;308(1-2):103-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.041. Epub 2011 Jul 18.
30. Comella C, Hauser RA, Isaacson SH, et al. Efficacy and safety of two incobotulinumtoxinA injection intervals in cervical dystonia patients with inadequate benefit from standard injection intervals of botulinum toxin: Phase 4, open-label, randomized, noninferiority study. *Clin Park Relat Disord.* 2022 Mar 14;6:100142. doi: 10.1016/j.prdoa.2022.100142
31. Hefter H, Schomaecker I, Schomaecker M, et al. The Use of High Initial Doses of Botulinum Toxin Therapy for Cervical Dystonia Is a Risk Factor for Neutralizing Antibody Formation-A Monocentric Cross-Sectional Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 7;58(1):88. doi: 10.3390/medicina58010088

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
12.03.2024/03.06.2024/04.06.2024

#### 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.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>  
Ермакова М.М. <https://orcid.org/0000-0001-7533-3801>  
Хаятова З.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0315-5254>