

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

2025, том 17, №

1

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.
2025;17(1):1–107.

Подписано в печать 14.02.2025.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

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

Л Е К Ц И Я

Парфенов В.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б.,
Захаров В.В., Шевцова К.В., Червякова Я.И.

Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера	4
---	---

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

Бахтиярова К.З., Кузьмина У.Ш., Лютов О.В., Талипова И.Д.,
Ахметгалеева Н.Ф., Галиуллин Т.Р., Кутлубаев М.А.

Агрессивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан	10
--	----

Климентова Д.А., Табеева Г.Р.

Анализ особенностей течения мигрени в перименопаузе	16
---	----

Медведев В.Э.

Применение антипсихотиков в реальной клинической практике в России (по результатам программы EPIDEMICUS)	24
---	----

Шетова И.М., Шатохин Т.А., Лукьянчиков В.А.,
Яковлев А.А., Пирадов М.А., Крылов В.В.

Эмоциональные нарушения у пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга	34
---	----

Долгушин М.Б., Демьянов А.П., Мартынов М.Ю., Дворянчиков А.В.,
Катунина Е.А., Мальхина Е.А., Таирова Р.Т., Прищепина К.А., Белоусов В.В.

Активация коры головного мозга в ответ на обонятельные раздражители по данным функциональной магнитно-резонансной томографии	41
---	----

Дружинина Е.С., Дружинин Д.С., Роговская Ю.В.,
Карапетян А.С., Воробьева С.А., Заваденко Н.Н.

Болевая невропатия лучевого нерва с фокальной констрикцией по типу «песочные часы» как вариант дистальной невралгической амиотрофии	49
--	----

Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Марченко С.В., Солдатов М.А.,
Алексеева Т.П., Андрюхагина О.В., Антипова Л.Н., Анищенко Л.И.,
Бекетова Е.М., Буланов А.А., Герасимова А.В., Горст Н.Х., Гуцалюк А.Г.,
Демин Т.В., Дюдин А.В., Елеманов У.А., Закарьяева А.Р., Зиновьева Н.П.,
Зиборова С.С., Казаков Д.Н., Комиссарова Н.В., Коробейников И.В.,
Коровашикова К.В., Кузьмин Е.Л., Кулеш А.А., Кулиев Р.Р., Лебедев А.С.,
Лукьянов А.Л., Максимов В.И., Михайленко О.И., Молдавская И.В.,
Муртазалиева Д.М., Мухамадиева Ю.С., Нестерова В.Н., Новиков Д.Г.,
Платунова С.В., Прудюс Е.П., Раемгулов Р.А., Саскин В.А.,
Синельщикова А.В., Страутманис Е.А., Суряхин В.С., Тавлуева Е.В.,
Телятник Ю.А., Хало Н.В., Черепянский М.С., Марская Н.А.

Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА	57
---	----

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

Менделевич Е.Г., Курбанова А.А.

Нижняя спастическая параплегия в сочетании с гидромиелией	67
---	----

Кузьминых Е.Д., Лебедев В.М., Сенченко В.Е.,
Черепянский М.С., Гончар В.А., Коробко Д.С.

Первый опыт применения офатумумаба для лечения педиатрического рассеянного склероза в реальной российской клинической практике. Серия случаев	72
---	----

О Б З О Р Ы

Кулакова О.Г., Матвеева Н.А., Киселев И.С., Бойко А.Н., Фаворова О.О.

Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза	78
---	----

Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Колотьева Н.А., Шпилюкова К.А.,
Бондарь Н.И., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.

Социальная хрупкость и когнитивные нарушения у пожилых людей	85
--	----

Афанасьев В.В., Искра Д.А.

Теноксикам. Фармакологические и клинические особенности действия	94
--	----

Каратеев А.Е.

Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен	102
--	-----

Н Е К Р О Л О Г

Памяти Ольги Евгеньевны Зиновьевой	107
--	-----

LECTURE

*Parfenov V.A., Grishina D.A., Lokshina A.B.,
Zakharov V.V., Shevtsova K.V., Chervyakova Ya.I.*

Subjective and functional cognitive impairment: diagnostics using biological markers of Alzheimer's disease	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Bakhtiyarova K.Z., Kuzmina U.Sh., Lyutov O.V., Talipova I.D.,
Akhetmetgaleeva N.F., Galiullin T.R., Kutlubaev M.A.*

Aggressive multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan	10
--	----

Klimentova D.A., Tabeeva G.R.

Analysis of the migraine characteristics in the perimenopause	16
---	----

Medvedev V.E.

The use of antipsychotics in the real-world clinical practice in Russia (based on the results of the EPIDEMICUS program)	24
---	----

*Shetova I.M., Shatokhin T.A., Luk'yanchikov V.A.,
Yakovlev A.A., Piradov M.A., Krylov V.V.*

Emotional disturbances in patients in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms	34
---	----

*Dolgushin M.B., Demyanov A.P., Martynov M.Yu., Dvoryanchikov A.V.,
Katunina E.A., Malykhina E.A., Tairova R.T., Pritshepina K.A., Belousov V.V.*

Functional MRI in assessing brain cortex activation patterns in response to olfactory stimuli	41
--	----

*Druzhinina E.S., Druzhinin D.S., Rogovskaya Yu.V.,
Karapetyan A.S., Vorobeva S.A., Zavadenko N.N.*

Painful radial nerve neuropathy with focal hourglass-like nerve constriction as a variant of distal neuralgic amyotrophy	49
---	----

*Shamalov N.A., Khasanova D.R., Marchenko S.V., Soldatov M.A.,
Alekseeva T.P., Androfigina O.V., Antipova L.N., Anishchenko L.I.,
Beketova E.M., Bulanov A.A., Gerasimova A.V., Gorst N.Kh., Gutsalyuk A.G.,
Demin T.V., Dyudin A.V., Yelemanov U.A., Zakaryaeva A.R., Zinovyeva N.P.,
Ziborova S.S., Kazakov D.N., Komissarova N.V., Korobeynikov I.V.,
Korovashkova K.V., Kuzmin E.L., Kulesh A.A., Kuliev R.R., Lebedev A.S.,
Lukyanov A.L., Maksimov V.I., Mikhaylenko O.I., Moldavskaya I.V.,
Murtazaliev D.M., Mukhamadiyeva Yu.S., Nesterova V.N., Novikov D.G.,
Platonova S.V., Prudius E.P., Rayemgulov R.A., Saskin V.A.,
Sinelschchikova A.V., Strautmanis E.A., Suryakhin V.S., Tavlueva E.V.,
Telyatnik Yu.A., Halo N.V., Cherepyansky M.S., Marskaya N.A.*

Thrombolytic therapy with Revelisa in ischemic stroke: results of the PRIMA international multicenter observational study	57
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Mendelevich E.G., Kurbanova A.A.

Lower spastic paraplegia combined with hydromyelia	67
--	----

*Kuzminykh E.D., Lebedev V.M., Senchenko V.E.,
Cherepyansky M.S., Gonchar V.A., Korobko D.S.*

The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series	72
---	----

REVIEWS

Kulakova O.G., Matveeva N.A., Kiselev I.S., Boyko A.N., Favorova O.O.

Contribution of genomic variation to the severity of multiple sclerosis	78
---	----

*Komleva Yu.K., Salmina A.B., Kolotyeva N.A., Shpiliukova K.A.,
Bondar N.I., Illarionov S.N., Piradov M.A.*

Social frailty and cognitive impairment in elderly people	85
---	----

Afanasyev V.V., Iskra D.A.

Tenoxicam. Pharmacological and clinical profile.	94
---	----

Karateev A.E.

A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubiprofen	102
--	-----

OBITUARY

In memory of Olga Evgenievna Zinovieva	107
--	-----

Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера



Парфенов В.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Захаров В.В., Шевцова К.В., Червякова Я.И.

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

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте. Развитию деменции на протяжении нескольких лет обычно предшествуют субъективные (СКН) и умеренные когнитивные нарушения (УКН). При СКН повышен риск развития УКН и деменции, однако СКН длительно могут не прогрессировать и во многих случаях носят функциональный характер (функциональные КН — ФКН). Обсуждаются проявления и вопросы диагностики СКН и ФКН, возможности диагностики болезни Альцгеймера (БА) на стадии СКН с использованием биологических маркеров БА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Представлены результаты длительного (более 4 лет) наблюдения двух пациентов с СКН, у которых при повторных нейропсихологических обследованиях не отмечалось существенных нарушений. У одного пациента с СКН выявлены положительные биологические маркеры БА в ЦСЖ, что позволило предположить раннюю (вторую) стадию БА, а в другом наблюдении их отсутствие свидетельствовало о функциональном характере КН. Обсуждаются вопросы ведения пациентов с СКН, возможности антиамилоидной терапии при установлении альцгеймеровской природы КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; функциональные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Гришина ДА, Локшина АБ, Захаров ВВ, Шевцова КВ, Червякова ЯИ. Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-4-9

Subjective and functional cognitive impairment: diagnostics using biological markers of Alzheimer's disease

Parfenov V.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Shevtsova K.V., Chervyakova Ya.I.

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

Cognitive impairment (CI) is one of the most common disorders in elderly. The development of dementia is usually preceded by subjective (SCI) and mild cognitive impairment (MCI) over several years. Patients with SCI are at increased risk of developing MCI and dementia, but SCI may not progress for a long time and in many cases is functional in nature (functional CI — FCI). The article discusses the manifestations and diagnostic issues of SCI and FCI and the possibilities of diagnosing Alzheimer's disease (AD) at the SCI stage using biological markers for AD in cerebrospinal fluid (CSF). The article presents the results of a long-term follow-up (more than 4 years) of two patients with SCI who showed no significant disturbances in repeated neuropsychological examinations. In one patient with SCI, positive biological markers for AD were found in the CSF, indicating an early (second) stage of AD, while in the other patient the absence of these markers indicated a functional nature of the CI. The article discusses the treatment of patients with SCI and the possibilities of anti-amyloid therapy when the Alzheimer's nature of CI is detected.

Keywords: cognitive impairment; subjective cognitive impairment; functional cognitive impairment; Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Grishina DA, Lokshina AB, Zakharov VV, Shevtsova KV, Chervyakova YaI. Subjective and functional cognitive impairment: diagnostics using biological markers of Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-4-9

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте, выраженные нарушения КФ (деменция) отмечаются у 5% пожилого населения. По прогнозам, в 2050 г. число больных с деменцией может превысить 150 млн

[1]. Существует большое число заболеваний, которые могут приводить к развитию деменции, большинство (70–80%) случаев деменции составляют болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания и их сочетания [2].

Развитию деменции на протяжении нескольких лет обычно предшествуют субъективные когнитивные нарушения (СКН) и умеренные КН (УКН) [2]. УКН представляют собой установленные при нейропсихологическом обследовании когнитивные нарушения (КН), которые не приводят к утрате функциональной активности, но могут вызывать затруднения при обучении новым формам деятельности [3, 4]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом, составляя 6,7% в возрасте 60–64 года и 25,2% в возрасте 80–84 года [3].

Диагностика причины КН, использование биологических маркеров БА

Диагностика наличия и степени КН основывается на тщательной оценке истории заболевания и жалоб как самого пациента, так и его окружающих (родственников, близких), данных анамнеза, результатах нейропсихологических методов исследования, оценке влияния КН на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) активность [2]. В случае деменции наблюдаются выраженные затруднения хотя бы в одной из сфер повседневной жизни, при УКН пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом, которые не ограничивают его независимость.

При выявлении КН с целью выяснения их потенциальных причин и исключения сопутствующих состояний/заболеваний, усугубляющих КН, необходимо проведение лабораторного обследования, включая общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, липидного профиля, оценку сывороточных уровней гормонов щитовидной железы, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. Необходимо оценивать эмоциональную сферу пациентов с КН (тревожность, депрессия, другие нервно-психические расстройства).

Нейровизуализационное обследование: компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — позволяет выявить причину КН в случае некоторых заболеваний (цереброваскулярное заболевание, опухоль, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия и др.). Для БА характерны атрофические изменения, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей и в теменных отделах головного мозга. Однако следует учитывать, что атрофические изменения часто наблюдаются и у здоровых людей пожилого и старческого возраста.

В последние годы для диагностики БА используются биологические маркеры, при их наличии предлагается выделение нескольких стадий БА (см. таблицу) [5]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень Аβ₄₂, рост соотношения Аβ₄₀/Аβ₄₂) и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [5, 6]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет установить или исключить БА во многих сложных в диагностическом плане случаях [7–10].

Субъективные когнитивные нарушения

В настоящее время увеличивается число людей, которых беспокоит снижение памяти и/или других КФ, являющееся поводом для обращения к врачу [11]. У 20–30% пациентов, которые обращаются с жалобой на когнитивное снижение в специализированные клиники (клиники памяти), не обнаруживаются отклонений от нормы при нейропсихологическом обследовании [12], что расценивается как СКН. Распространенность СКН существенно увеличивается с возрастом; среди людей 70 лет и старше, которые при нейропсихологическом тестировании показывают нормальные результаты, больше половины (50–80%) предъявляют когнитивные жалобы [13].

В 2014 г. международная группа экспертов выступила с инициативой выделения СКН [14]. Согласно предложенным критериям, для пациентов с СКН характерно, во-первых, наличие ощущения постепенного (не острого) снижения когнитивных способностей (преимущественно ухудшение памяти), во-вторых, отсутствие изменений по стандартизированным нейропсихологическим тестам (с учетом возраста и уровня образования), в-третьих, нормальная ежедневная активность [14]. Этим они отличаются от пациентов с УКН и выраженными КН (деменцией), у которых наличие КН подтверждается результатами объективного обследования, а выраженные КН (деменция) приводят к снижению ежедневной (профессиональной, бытовой, социальной) активности.

СКН не выделяются в последней Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), а также в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим болезням 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5). Пациенты с СКН расцениваются как здоровые люди, у которых имеющиеся жалобы могут отражать связанное с увеличением возраста ухудшение КФ [15]. В значительной части случаев наблюдается регресс жалоб с течением времени [15].

Среди пациентов с СКН преобладают люди, у которых жалобы отражают связанное с увеличением возраста ухудшение КФ и служат причиной психологического дистресса, опасения развития слабоумия [14, 15]. У многих пациентов СКН вызваны эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией), стрессовыми событиями, хроническими болевыми синдромами, осложнением от приема лекарственных средств. Однако существенную часть составляют пациенты с развивающимися нейродегенеративными (БА, лобно-височная дегенерация, деменция с тельцами Леви и др.) или цереброваскулярными заболеваниями, а также с другой органической патологией головного мозга. СКН могут быть вызваны сахарным диабетом, артериальной гипертензией, дефицитом витамина В₁₂ и другими соматическими заболе-

Стадии БА при наличии биологических маркеров заболевания (по [5], с изменениями)

Stages of AD when biological markers of the disease are present (according to [5], with changes)

Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4	Стадия 5	Стадия 6
Бессимптомная	СКН	УКН	Деменция легкая	Деменция умеренная	Деменция выраженная

ваниями. В тех случаях, когда нет психических и соматических причин, позволяющих объяснить СКН, а родственники или близкие отмечают снижение когнитивного уровня у пациента, существенно повышается вероятность развития БА или другого нейродегенеративного заболевания [15].

Для выяснения причин развития СКН важно выявить, нарушение каких функций вызывает обеспокоенность пациента (снижение памяти, речь, концентрация внимания, ориентация, зрительно-пространственные функции, управляющие функции), имеются ли эмоциональные (тревожные, депрессивные) либо психические нарушения, сопутствующие заболевания (например, хронические болевые синдромы, хроническая инсомния, стрессовая ситуация), нет ли употребления алкоголя, психотропных средств. СКН могут быть ошибочно установлены, если при нейропсихологическом исследовании используются только основные (обычно краткие) нейропсихологические тесты — Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСа-тест), тест рисования часов. При СКН требуется полное нейропсихологическое обследование, которое позволяет обнаружить изменения и установить УКН [14, 15].

Эпидемиологические исследования показывают, что наличие СКН ассоциируется с риском прогрессирования КН, развития УКН, а в дальнейшем — деменции [16]. Прогрессирование СКН в УКН в течение года в среднем составляет 6,7%, прогрессирование СКН в УКН или деменцию происходит в течение в среднем 15 лет [17]. У пациентов с СКН риск развития УКН повышен в 4,5 раза, риск развития БА — в 6,5 раза в сравнении с людьми, которые не отмечают когнитивное снижение [18]. В тех случаях, когда у пациентов с СКН выявляются биологические маркеры БА, существенно повышается риск прогрессирования КН до УКН и деменции [19].

Предложено выделить форму СКН+, которая имеет более высокую вероятность прогрессирования и включает [15]: субъективное снижение памяти при сохранности других КФ, длительность жалоб не более 5 лет, возраст 60 лет и старше, обеспокоенность наличием нарушений, стойкость нарушений, обращение за медицинской помощью, подтверждение забывчивости близкими или знакомыми, которые наблюдают пациента в течение длительного времени.

Исследование биологических маркеров БА показывает, что характерные для БА изменения обнаруживаются у 7–40% пациентов с СКН, при этом их частота выше среди пациентов с СКН+ [15]. Наблюдение пациентов с СКН и наличием биологических маркеров БА демонстрирует, что примерно у половины из них в течение 3 лет развиваются УКН или деменция [20]. Выявление у пациентов с СКН биологических маркеров БА, по мнению некоторых авторов, позволяет расценивать это состояние как раннюю клиническую стадию БА, которой предшествует бессимптомная стадия БА [5, 6, 15].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 67 лет, впервые обратился в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета в сентябре 2020 г. с жалобами на снижение памяти, концентрации внимания в течение последних двух лет. Пациент имеет высшее образование, по специальности инженер-математик,

продолжает работу. В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией, принимает регулярно валсартан 80 мг/сут, артериальное давление (АД) поддерживается на уровне 130/80 мм рт. ст.

Рост — 182 см, масса тела — 82 кг. При нейропсихологическом обследовании не выявлено существенных отклонений от нормы. По КШОПС пациент набрал 28 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции (ШОЛД) — 16 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов. Тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо восемь слов и четыре с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо семь слов и пять слов с подсказкой (всего 12 слов). В тесте литеальных ассоциаций назвал 20 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 12. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена (две фонематические подсказки). Тест соединения цифр, часть А, — 68 с, тест соединения цифр и букв — 110 с. Обнаружены умеренная выраженность депрессии (18 баллов по Шкале депрессии Бека), выраженная личностная тревога (49 баллов) и умеренная ситуационная тревога (38 баллов) по шкале Спилберга.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровень витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (I стадия по шкале Фазекаса), легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, сглаженность продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия I-й степени).

Таким образом, по результатам обследования были диагностированы СКН на фоне эмоционально-аффективного расстройства (умеренной тревоги и депрессии).

При наблюдении пациента в течение 4 лет не отмечено нарушений при повторных нейропсихологических обследованиях, все показатели остаются в норме. Например, через 4 года тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении назвал пять слов и семь с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении — шесть слов и шесть с подсказкой (всего 12 слов). При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (9 баллов), имеются умеренно выраженная личностная тревога (42 балла) и низкая ситуационная тревога (30 баллов) по шкале Спилберга. При повторной МРТ головного мозга не обнаружено нарастания изменений. Пациент продолжает работать, однако стало сложно переименовывать файлы на компьютере, составлять таблицы, беспокоит прогрессирующая забывчивость.

Проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой), при котором выявлено снижение уровня бета-амилоида (A β ₄₂ — 742,9 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего (146,9 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (12,9 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Таким образом, у пациента длительное время отсутствовали изменения КФ при повторных нейропсихологических исследованиях и прогрессирование поражения головного мозга по данным МРТ, однако сам пациент отмечает прогрессирование КН, при исследовании ЦСЖ обнаружены биомаркеры БА, поэтому состояние расценено как СКН на фоне альцгеймеровской патологии (вторая стадия БА).

Функциональные когнитивные нарушения

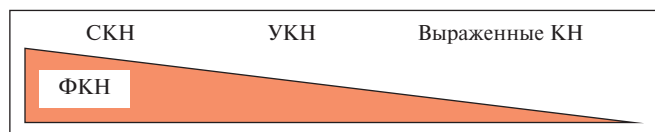
ФКН устанавливаются в тех случаях, когда при длительном наблюдении пациента не удается выявить заболевание, объясняющее его жалобы [21, 22]. По данным нейропсихологического обследования в большинстве случаев вначале определяются СКН или УКН либо, что значительно реже, выраженные КН (см. рисунок), однако последующее длительное наблюдение демонстрирует отсутствие прогрессирования КН и акцентуацию пациента на своих жалобах, что позволяет предположить ФКН [23]. Колебания выраженности КН, отсутствие вызывающих КН заболеваний и биомаркеров нейродегенеративного заболевания подтверждают функциональный характер КН [23]. Для пациентов с ФКН характерны жалобы на снижение памяти и концентрации внимания, периодические «провалы в памяти» [22, 24].

Частота ФКН колеблется в пределах от 12 до 56% среди всех случаев первичных обращений в специализированные клиники памяти [23]. ФКН могут оставаться стабильными, усиливаться (в редких случаях — до степени деменции) или полностью регрессировать, у большинства пациентов это может быть связано с провоцирующими факторами (хронические болевые синдромы, стрессовые состояния, эмоциональные расстройства), но в некоторых случаях не обнаруживаются причины, позволяющие объяснить изменения КФ [23].

Диагностика ФКН представляет большие проблемы, особенно на ранней стадии, при первом обращении пациента к врачу. Следует учитывать возможность функциональных симптомов в дебюте различных нейродегенеративных, соматических и психических заболеваний. Стойкое течение или даже прогрессирование КН, возможное при ФКН, требует исключения других причин когнитивного снижения. Поэтому большинство врачей в таких случаях предпочитают диагнозы СКН или УКН, учитывая возможность ошибочной диагностики ФКН. В клиниках памяти ФКН определяют только в случаях длительного (не менее 6 мес) наблюдения пациента, если не обнаруживается другая причина КН [23]. Пациентов с ФКН отличают от пациентов с СКН наличие выраженных жалоб на когнитивное снижение, убежденность в наличии серьезных проблем, несмотря на разъяснения врача об отсутствии заболевания мозга [23].

Наличие депрессии, тревожных или соматоформных расстройств часто сопровождается когнитивными жалобами и КН при тестировании, однако эксперты предлагают расценивать их как псевдокогнитивные и не относить к истинным ФКН [23]. В специализированных клиниках памяти почти у половины пациентов с предположительным ФКН обнаруживаются эмоциональные (депрессивные, тревожные) расстройства, в таких случаях КН обычно не расцениваются как функциональные [21].

Важно отметить, что в DSM-5 выделены функциональные неврологические нарушения (сенсорные и двигательные). В настоящее время предложены следующие кри-



ФКН в структуре когнитивных расстройств
FCI in the structure of cognitive disorders

терии ФКН как подтипа функциональных неврологических расстройств: 1) наличие КН в одной или нескольких сферах; 2) внутренняя противоречивость (появление нарушений только в определенных ситуациях); 3) отсутствие объясняющих КН соматических, неврологических или психических заболеваний; 4) внутренний дистресс пациента и/или нарушения в профессиональной, социальной или бытовой деятельности, ощущение в необходимости дальнейшего медицинского обследования [23].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Ж., 63 лет, в течение 8 лет предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, снижение концентрации внимания. Пациентка забывает, куда положила вещи, отмечает трудности подбора слов, однако при этом нет нарушений социальной и бытовой активности. Впервые обратилась в КНБ в апреле 2021 г. У пациентки высшее образование, по специальности инженер. В настоящее время на пенсии.

При обследовании в КНБ: рост — 165 см, масса тела — 68 кг. АД — 120/80 мм рт. ст. При нейропсихологическом исследовании не выявлено отклонений от нормы. По КШОПС пациентка набрала 28 из 30 баллов, по ШОЛД — 16 из 18 баллов. Тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении названо 10 слов, с подсказкой — два слова (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении названо восемь слов, с подсказкой — три слова (всего 11 слов). Праксис и гнозис не нарушены. Тест рисования часов — 9 из 10 баллов. В тесте литеральных ассоциаций называет 15 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 15. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена. Тест соединения цифр, часть А, — 60 с, тест соединения цифр и букв — 80 с. При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (10 баллов), имеются субклиническая депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, выраженная личностная (49 баллов) и умеренная ситуационная тревога (35 баллов) по шкале Спилбергера. По результатам нейропсихологического обследования были диагностированы СКН.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга (февраль 2023 г.) обнаружено легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, сглаженность продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия 1-й степени).

Длительное наблюдение пациентки показало ее беспокойство в отношении нарушений памяти, колебания выраженности этого беспокойства, однако при повторных нейропсихологических исследованиях изменений не обнаружено. Например, через 4 года тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении названо 11 слов и с подсказкой одно слово (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 11 слов и с подсказкой одно слово (всего 12 слов). При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (7 баллов), имеется умеренно выраженная личностная тревога (39 баллов) и низкая ситуационная тревога (25 баллов) по шкале Спилбергера.

В ЦСЖ (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой) не выявлено изменений в показателях биомаркеров (Аβ₄₂ — 1542,00 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего

(132,5 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (11,3 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Таким образом, у пациентки длительное время отмечается отсутствие изменений КФ при повторных нейропсихологических обследованиях и существенного поражения головного мозга по данным МРТ, выраженная акцентуация на нарушении КФ, отсутствие положительных биомаркеров БА. СКН у пациентки, вероятно, носят функциональный характер.

Ведение пациентов с СКН

Основу ведения пациентов с СКН составляют нелекарственные методы. Рекомендуется следовать правилам профилактики деменции: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня АД, эффективное лечение сахарного диабета (при его наличии), поддержание нормальной массы тела, высокая умственная, социальная и бытовая активность, регулярная физическая активность, правильное питание, эффективное лечение психических и эмоциональных нарушений при их наличии, поддержание нормального сна [25]. Наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии, что показывают результаты длительного наблюдения людей пожилого возраста [26], пациентов с СКН [27]. По данным одного из последних метаанализов, регулярные физические упражнения более существенно уменьшают СКН, чем когнитивный тренинг [11].

В последние два года в США и некоторых других странах начинают использоваться антиамилоидные моноклональные антитела, действие которых направлено на профилактику прогрессирования БА [28]. В настоящее время доказана эффективность леканемаба в отношении замедления прогрессирования БА на стадии УКН и легкой деменции [29]. Недавно опубликованы данные об эффективности еще одного антиамилоидного препарата — донанемаба [30]. Применение этих препаратов рекомендуется только на стадии УКН и легкой деменции вследствие БА, подтвержденной наличием биологических маркеров заболевания [31]. Если пациент имеет СКН, рекомендуется его динамическое наблюдение и при прогрессировании до степени УКН обсуждение вопроса о начале антиамилоидной терапии. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [31, 32].

Таким образом, использование биологических маркеров БА в ЦСЖ позволяет в случаях СКН предположить раннюю (вторую) стадию БА или, напротив, установить функциональный характер КН. Выявление на стадии СКН альцгеймеровской природы КН указывает на необходимость наблюдения пациента и в случае прогрессирования КН до стадии УКН обсуждения целесообразности использования антиамилоидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/s2468-2667(21)00249-8
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).]
3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41.
5. 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
6. 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.
7. 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.).]
8. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116.
9. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. 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 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.).]
10. 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.).]

11. Yu XH, Li XR, Du ZR, et al. Effects of non-pharmacological interventions for adults with subjective cognitive decline: a network meta-analysis and component network meta-analysis. *BMC Med.* 2024 Jun 27;22(1):272. doi: 10.1186/s12916-024-03491-z
12. Van der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1091-111. doi: 10.3233/JAD-170850
13. Van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2018 Jul 24;91(4):e300-e312. doi: 10.1212/WNL.0000000000005863. Epub 2018 Jun 29.
14. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in pre-clinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001 Epub 2014 May 3.
15. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):271-8. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0. Epub 2020 Jan 17.
16. Parfenov VA, Zakharov VV, Kabaeva AR, Vakhnina NV. Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2020 Jul-Sep;14(3):248-57. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-030007
17. Pritchard LS, John ER, Ferris SH, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging.* 2006 Mar;27(3):471-81. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021. Epub 2005 Oct 6.
18. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):41-9. doi: 10.1007/s10072-018-3620-y. Epub 2018 Nov 5.
19. Rostamzadeh A, Bohr L, Wagner M, et al. Progression of Subjective Cognitive Decline to MCI or Dementia in Relation to Biomarkers for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Neurology.* 2022 Oct 25;99(17):e1866-e1874. doi: 10.1212/WNL.0000000000001072. Epub 2022 Aug 26.
20. Wolfgruber S, Polcher A, Koppara A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):939-50. doi: 10.3233/JAD-161252
21. Bhome R, Huntley JD, Price G, Howard RJ. Clinical presentation and neuropsychological profiles of Functional Cognitive Disorder patients with and without co-morbid depression. *Cogn Neuropsychiatry.* 2019 Mar;24(2):152-64. doi: 10.1080/13546805.2019.1590190. Epub 2019 Mar 11.
22. McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2020 Feb;7(2):191-207. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30405-5. Epub 2019 Nov 12.
23. Ball HA, McWhirter L, Ballard C, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):2895-903. doi: 10.1093/brain/awaa224
24. Millman LSM, Williams IA, Jungilligens J, Pick S. Neurocognitive performance in functional neurological disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2025 Jan;32(1):e16386. doi: 10.1111/ene.16386. Epub 2024 Jul 2.
25. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
26. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
27. Chatterjee P, Kumar DA, Naqushbandi S, et al. Effect of Multimodal Intervention (computer based cognitive training, diet and exercise) in comparison to health awareness among older adults with Subjective Cognitive Impairment (MISCI-Trial) – A Pilot Randomized Control Trial. *PLoS One.* 2022 Nov 3;17(11):e0276986. doi: 10.1371/journal.pone.0276986
28. Cummings J, Osse AML, Cammann D, et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs.* 2024 Jan;38(1):5-22. doi: 10.1007/s40259-023-00633-2. Epub 2023 Nov 13.
29. 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
30. 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
31. Perneczky R, Dom G, Chan A, et al. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2024 Feb;31(2):e16049. doi: 10.1111/ene.16049. Epub 2023 Sep 11.
32. 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.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.12.2024 / 29.01.2025 / 30.01.2025

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.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

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

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-4234-2503>

Червякова Я.И. <https://orcid.org/0000-0002-3455-6440>

Агрессивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан



Бахтиярова К.З., Кузьмина У.Ш., Лютов О.В., Талипова И.Д., Ахметгалиева Н.Ф., Галиуллин Т.Р., Кутлубаев М.А.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Лечение больных с агрессивным рассеянным склерозом (РС), характеризующимся резким прогрессированием инвалидности в течение короткого периода времени, представляется сложной задачей в связи с отсутствием единых критериев для установления данного типа течения заболевания и, соответственно, оптимальных стратегий для назначения препаратов. Единые критерии требуются также для оценки его распространенности в общей популяции больных и планирования медико-социальной помощи.

Цель исследования — анализ клинико-демографических характеристик пациентов с агрессивным РС в Республике Башкортостан (РБ). **Материал и методы.** В исследование было включено 2670 больных, состоящих на учете в Центре рассеянного склероза РБ. Для определения типов течения РС использовали критерии из Клинических рекомендаций по РС за 2022 г. При анализе данных о нетрудоспособности использовали также данные контрольной группы, которую составили пациенты с РС, не имеющие ограничений трудоспособности и группы инвалидности.

Результаты. Быстро прогрессирующий РС (БПРС) и высокоактивный РС (ВАРС) диагностирован у 8,9% от общего числа пациентов. В обеих группах преобладают женщины. В группе больных с агрессивным РС скорость прогрессирования значимо выше, чем в группе ВАРС. Инвалидами II или I группы за 5 лет заболевания стали 6% пациентов, включенных в регистр, а за 10 лет — 10%. Для данных групп характерна большая скорость прогрессирования заболевания.

Заключение. В РБ БПРС и ВАРС диагностированы у 8,9% пациентов с преобладанием у женщин.

Ключевые слова: рассеянный склероз; агрессивный рассеянный склероз; высокоактивный рассеянный склероз; инвалидность.

Контакты: Клара Закиевна Бахтиярова; bsmu-neuro@yandex.ru

Для ссылки: Бахтиярова КЗ, Кузьмина УШ, Лютов ОВ, Талипова ИД, Ахметгалиева НФ, Галиуллин ТР, Кутлубаев МА. Агрессивный рассеянный склероз в Республике Башкортостан. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):10–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-10-15

Aggressive multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan

Bakhtiyarova K.Z., Kuzmina U.Sh., Lyutov O.V., Talipova I.D., Akhmetgaleeva N.F., Galiullin T.R., Kutlubaev M.A.
Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa
3, Lenina St., Ufa 450008, Russia

Treatment of patients with aggressive multiple sclerosis (MS) characterized by severe progression of disability within a short period of time is a complex task as there are no uniform criteria for determining such disease progression type and, accordingly, no optimal strategies for prescribing medication. Standardised criteria are also needed to assess prevalence in the general patient population and to plan medical and social care.

Objective: to analyse clinical and demographic characteristics of patients with aggressive MS in the Republic of Bashkortostan (RB).

Material and methods. The study included 2670 patients registered in the Multiple Sclerosis Centre of the Republic of Bashkortostan. To determine the types of MS progression, criteria of the 2022 clinical guidelines for MS were used. When analysing the data on disability, the data from the control group, which consisted of MS patients without limitations in working capacity and disability, were also used.

Results. Rapidly progressive MS (RPMS) and highly active MS (HAMS) were diagnosed in 8.9% of the total number of patients. Women predominated in both groups. In the group of patients with aggressive MS, the progression rate was significantly higher than in the HAMS group. Six percent of patients included in the registry became disabled (group II or I) within 5 years of the disease, and 10% within 10 years. These groups are characterized by a high rate of disease progression.

Conclusion. In the RB, RPMS and HAMS were diagnosed in 8.9% of patients, with a predominance of women.

Keywords: multiple sclerosis; aggressive multiple sclerosis; highly active multiple sclerosis; disability.

Contact: Klara Zakievna Bakhtiyarova; bsmu-neuro@yandex.ru

For reference: Bakhtiyarova KZ, Kuzmina USh, Lyutov OV, Talipova ID, Akhmetgaleeva NF, Galiullin TR, Kutlubaev MA. Aggressive multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):10–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-10-15

Рассеянный склероз (РС) — заболевание центральной нервной системы, которое является наиболее распространенной причиной приобретенной нетравматической неврологической инвалидности у молодых людей. Совершенство

вождение диагностических критериев и системы здравоохранения позволило увеличить раннюю выявляемость РС [1, 2]. Внедрение фармакологических препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), способствовало повышению эф-

фективности терапии и значительному улучшению качества жизни больных РС. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показано, что важнейшими характеристиками РС являются высокая гетерогенность симптомов, течения и тяжести заболевания как среди разных пациентов, так и у одного и того же пациента с течением времени [1, 3, 4].

Со временем были выявлены атипичные варианты течения РС, которые были объединены в особые формы РС, такие как быстропрогрессирующий (агрессивный) РС (БПРС), высокоактивный РС (ВАРС) и злокачественный РС (болезнь Марбурга). Важно отметить, что в настоящее время нет четкого и единого понимания данных типов течения, отсутствуют общепризнанные их описания и критерии определения. Так, в некоторых исследованиях агрессивный РС и ВАРС рассматриваются как части одного и того же варианта течения заболевания с разной степенью тяжести, в то время как другие авторы выделяют их в самостоятельные формы [5–7]. Сообщается, что агрессивный РС и ВАРС имеют общие черты, такие как частые рецидивы, иногда с неполным выздоровлением, наличие большого количества очагов с высокой активностью по результатам МРТ-исследований [3].

В отсутствие общепризнанной методологии определения агрессивного РС разные специалисты опираются на разные параметры для установления этого типа течения заболевания [8]. Некоторые исследователи считают РС агрессивным, принимая во внимание только значение показателя по Расширенной шкале определения статуса инвалидности (Expanded Disability Status Scale, EDSS), равное 6 баллам, набранным в течение 5 лет от начала заболевания [9, 10]. Другие исследователи определяют его, когда оценка по EDSS превышает 6 баллов в течение 10 лет после начала заболевания [8, 11, 12]. Группа исследователей из Британской Колумбии для определения агрессивного РС предложила учитывать показатель EDSS и время прогрессирования до ВПРС. Исследователи выделили три подгруппы больных: пациенты с агрессивным РС, которые достигли значения EDSS >6 баллов в течение 5 лет после начала РС; пациенты с агрессивным РС, у которых значение EDSS >6 баллов достигнуто к 40 годам; пациенты с агрессивным РС, у которых был ВПРС в течение 3 лет после рецидива [13]. По данным D. Ellenberger и соавт. [8], доля пациентов с агрессивным РС в общей популяции больных может варьировать в зависимости от применяемых критериев, составляя от 4,0 до 23,1%.

Агрессивный РС диагностируется у пациентов с РС, в дебюте заболевания которых отмечены быстропрогрессирующий тип течения, выраженные признаки радиологической активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), фиксируется более двух обострений в течение 1 года [10, 13]. Ключевым моментом данной формы является быстрое нарастание нетрудоспособности, связанное с инвалидизирующим характером обострений. Считается, что этот тип течения является вариантом ремиттирующего РС (РРС) и встречается у первично диагностированных пациентов на фоне отсутствия терапии ПИТРС [14, 15]. По мнению некоторых авторов, многие из этих методов определения агрессивного РС являются слишком строгими и не позволяют выявить пациентов из группы высокого риска для своевременного назначения им более эффективного лечения, несмотря на агрессивность течения заболевания [13].

Для ВАРС также отсутствует точное определение. J. Correale и соавт. [3] в своей работе отмечают, что наиболее важными его особенностями являются высокая частота обострений и наличие большого количества новых очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) по данным МРТ и/или очагов, накапливающих контрастное вещество, которые свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе. Продолжающаяся активность на МРТ, несмотря на кажущееся стабильным клиническое течение, может служить показателем неблагоприятного прогноза и нарастания инвалидизации с течением времени. По мнению авторов, пациенты, имеющие перечисленные признаки, могут рассматриваться как больные с ВАРС и для них целесообразно назначение ПИТРС, даже при отсутствии проявляющихся клинически симптомов. Имеются данные, что ВАРС характеризуется двумя и более обострениями в год с остаточным неврологическим дефицитом, быстрым накоплением неврологического и когнитивного дефицита (достижение уровня инвалидизации ≥4 баллов по шкале EDSS в течение первых 5 лет после дебюта заболевания), отрицательной динамикой при МРТ-исследованиях [16–18].

В отечественной литературе статья об агрессивном РС впервые опубликована Т.Е. Шмидт и А.Е. Герасимовой в 2011 г. [19]. Имеющиеся на сегодняшний день российские клинические рекомендации от 2022 г. предлагают следующие определения течения РС [2]. Быстропрогрессирующий – тип течения РРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС («наивные» пациенты). При данном типе в течение 1 года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением как минимум одного контрастируемого очага на Т1-ВИ или увеличением числа очагов на Т2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием [15]. ВАРС определяют как клинко-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии ПИТРС, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии. Акцентируется внимание на инвалидизирующем характере обострений [16].

Таким образом, очевидна недостаточность имеющихся к настоящему моменту знаний и требуются расширенные и систематические исследования по поиску и изучению сходств и различий между ними, которые позволят внести ясность в этот вопрос. Отсутствие единообразия в терминологии препятствует точной оценке распространенности агрессивного РС в общей популяции больных РС. Знание доли пациентов с данными типами течения РС необходимо не только для назначения и обоснования эффективной терапии, но и для планирования объемов медико-социальной помощи.

Цель исследования — анализ клинко-демографических характеристик пациентов с агрессивным РС в Республике Башкортостан (РБ).

Материал и методы. В исследование были включены все больные РС, проживающие в РБ и состоящие на учете в Республиканском центре РС на базе Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. Несмотря на то что «золотым стандартом» для получения объективных данных о характере течения и особенностях клинической картины заболевания остаются клинические исследования, в случае РС наиболее перспективным для достижения вышеуказанных целей представляется использование наблюдательных программ и клинических регистров [20–22].

Для анализа была собрана информация за 3 года (с 2021 по 2023 г.). Данные о пациентах, имеющиеся в Республиканском центре РС (2670 человек), сверялись со сведениями из Республиканского медицинского информационно-аналитического центра (РМИАЦ) РБ. В качестве контрольного был выбран день 1 января 2024 г. Всем пациентам диагноз РС был выставлен в соответствии с критериями МакДональда в модификации 2017 г. [4]. Началом заболевания считали момент появления первых симптомов. Время постановки диагноза РС определяли по году его установления неврологом. Оценку инвалидизации по шкале EDSS проводили не ранее чем через 3 мес после последнего обострения. Скорость прогрессирования РС рассчитывали как отношение баллов EDSS на момент обследования к длительности болезни. Для определения БПРС и ВАРС использовали критерии, указанные в Клинических рекомендациях по рассеянному склерозу за 2022 г. [2]. Все пациенты были с РРС. Длительность лечения больных РС ПИТРС составляла не менее 1 года.

Проведен анализ пациентов, которые за 5 и 10 лет заболевания стали нетрудоспособными, т. е. им была определена I или II группа инвалидности. Контрольную группу составили пациенты с РС, которые за 5–10 лет заболевания не имели ограничений трудоспособности и группы инвалидности. Сведения о группе инвалидности и дате ее установления сверяли с данными амбулаторных карт пациентов и РМИАЦ РБ. Группа инвалидности определяется пациентам в Федеральном казенном учреждении «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Башкортостан» Минтруда России согласно приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 585н¹.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программы Microsoft Excel 2024, Statistica v12 (StatSoft Inc., США) методами описательной статистики, сравнения значений переменных (U-критерий Манна–Уитни), анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2 и точный критерий Фишера). Распределение переменных соответствовало нормальному, результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием среднеквадратичного отклонения (SD). Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев.

Результаты. По результатам анализа данных за 2021–2023 гг. БПРС был установлен у 13 (0,5%) из 2670 пациентов (1-я группа). Диагноз всем пациентам установили в течение года от начала заболевания.

Дальнейший анализ позволил подразделить пациентов 1-й группы на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с одним или двумя обострениями за год и активностью на МРТ, не принимавшие назначенный ПИТРС первой линии. Причины отказа от фармакотерапии были различными и включали развитие нежелательных явлений (чаще гриппоподобный синдром), отрицание поставленного диагноза, выбор в пользу лечения методами народной медицины. Вторую подгруппу составили больные, которым из-за атипичного течения РС после первых обострений не был поставлен диагноз, поэтому ПИТРС не назначались. После

следующего тяжелого обострения и оценки динамики заболевания была назначена терапия ПИТРС второй линии. Эти пациенты также соответствовали критериям БПРС.

Группа из 13 пациентов с БПРС также подразделялась по возрасту на две подгруппы. Взрослая подгруппа состояла из 10 женщин, детская — из двух девочек и одного юноши. Средний возраст во взрослой группе составил $34,3 \pm 4,5$ года (от 27,3 до 39,3 года), средний возраст дебюта РС — $31,8 \pm 4,9$ года (от 25,6 до 37,2 года). Возраст дебюта в детской группе составил 12, 15 и 17 лет.

Отдельно проанализирована группа пациентов с активностью по данным МРТ и одним или двумя неинвалидизирующими обострениями за год, которые не подходили под определение ни ВАРС, ни БПРС согласно клиническим рекомендациям по РС, но, учитывая частоту обострений и активность на МРТ, им была назначена терапия ПИТРС методом индукции (2-я группа). В этой группе было 86 пациентов, в том числе 57 женщин и 29 мужчин (соотношение 1,9:1).

Пациентов 1-й и 2-й групп можно объединить и рассматривать их заболевание как БПРС, учитывая отсутствие истории применения ПИТРС, что составит 3,7% от общей популяции больных РС (группа БПРС; табл. 1).

Пациентов, соответствовавших критериям определения ВАРС, было 138 человек из 2670 (5,2%), среди них было 96 женщин и 42 мужчины (соотношение 2,3:1; группа ВАРС; см. табл. 1). В этих группах не получено значимых различий по возрасту дебюта, длительности заболевания и оценке по шкале EDSS ($p > 0,05$). В группе БПРС значимо выше была скорость прогрессирования ($p = 0,0013$).

С терапии ПИТРС первой линии на препараты второй линии ежегодно переводится 55–60 пациентов (5,0% больных РС, получающих ПИТРС первой линии). В последние годы ежегодно увеличивается число таких пациентов, а также пациентов, начинающих лечение методом индукции, поскольку накапливается опыт применения данных препаратов у коллег и региональный опыт.

Анализ данных пациентов, которые за 10 лет заболевания достигли EDSS ≥ 6 баллов, стали инвалидами I или II группы и нетрудоспособными, а также группы пациен-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the groups

Показатель	Группа БПРС – «наивные» пациенты (n=99)	Группа ВАРС (n=138)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	35,3 $\pm$ 8,3	35,3 $\pm$ 8,6
Пол, ж:м	67:29	96:42
Возраст дебюта, годы, M $\pm$ SD	28,7 $\pm$ 7,3	26,8 $\pm$ 8,9
Длительность заболевания, годы, M $\pm$ SD	7,2 $\pm$ 6,3	9,2 $\pm$ 5,4
EDSS, баллы, M $\pm$ SD	3,9 $\pm$ 1,4	3,0 $\pm$ 1,6
Скорость прогрессирования, баллы/год	0,5*	0,3

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно группы пациентов с ВАРС.

¹Приказ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». Доступно по ссылке: <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/orders/1386?ysclid=lw7bmhxnq1278618520> (дата обращения 15.05.2024).

тов, которые стали инвалидами I или II группы за 5 лет течения заболевания, приведены в табл. 2.

В настоящее время среди всех пациентов с РС доля инвалидов I, II, III групп составляет 43,4%, доля инвалидов I и II группы, т. е. нетрудоспособных пациентов, — 18,3%. Уровень первичной инвалидности при РС в 2014–2015 гг. составлял 0,1, в 2016 г. — также 0,1 на 10 тыс. населения [23]. Впервые признаны инвалидами в 2021 г. 59 человек, в 2022 г. — 70 человек, в 2023 г. — 72 пациента, что составляет в среднем 2,6% в год. Показатели за 2021 г. могут быть занижены из-за введенных по время пандемии ограничений на посещение различных учреждений. За исследуемый период в преобладающем большинстве случаев больным РС устанавливалась III группа инвалидности. Изучение структуры первичной инвалидности вследствие РС по возрастным группам показало, что наибольший удельный вес приходился на лиц трудоспособного возраста. Доля впервые признанных инвалидами лиц трудоспособного возраста вследствие РС в 2021–2023 гг. составляла в среднем 85,0%, что свидетельствует о высокой социальной значимости заболевания.

Полученные данные показывают, что за 10 лет заболевания инвалидами I или II группы (нетрудоспособные пациенты) стали 268 человек (173 женщины и 95 мужчин), что составляет 10,0% от всех пациентов с РС (см. табл. 2).

Пациентов, которые стали инвалидами I или II группы за 5 лет течения заболевания, оказалось 161 человек (6,0% от всех пациентов). В данной группе было 105 женщин и 56 мужчин.

У всех инвалидов этих групп в дебюте заболевания наблюдались признаки нарушения моторных или мозжечковых функций. Скорость прогрессирования заболевания в группах больных с инвалидностью была значимо выше ($p < 0,05$). Возраст дебюта РС среди признанных нетрудоспособными пациентов за 5 или 10 лет заболевания также был выше, чем в контрольной группе, однако различие не достигало статистической значимости.

Обсуждение. В результате проведенного анализа оказалось, что, несмотря на наличие клинических рекомендаций, в реальной клинической практике для быстрого назначения

высокоэффективной терапии установить диагноз БПРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС («наивные» пациенты) представляется сложным. В случае выявления пациента с одним инвалидизирующим обострением и активностью на МРТ головного и спинного мозга он определяется как пациент с высоким риском прогрессирования РС, ему назначаются ПИТРС, при этом нежелательно проводить терапию методом эскалации, а следует использовать сразу метод индукции. В случае рационального назначения ПИТРС пациент не имеет следующих инвалидизирующих обострений и далее не может рассматриваться как пациент с БПРС.

При использовании препаратов второй линии после дебюта РС появление второго инвалидизирующего обострения зачастую не наблюдается, активные очаги на МРТ в основном исчезают, поэтому классифицировать пациента как имеющего БПРС невозможно. «Наивным» пациентам с одним (даже тяжелым) обострением мы не можем поставить, согласно клиническим рекомендациям, и диагноз ВАРС.

Нами проведен анализ данных пациентов с БПРС и ВАРС с использованием критериев, указанных в Клинических рекомендациях по рассеянному склерозу за 2022 г. Доля БПРС и ВАРС среди пациентов в РБ составляет 8,9%, что согласуется с данными других авторов [8]. Согласно нашим данным, в год с терапии ПИТРС первой линии на препараты второй линии переводится 55–60 пациентов (5,0% от числа больных РС, получающих препараты первой линии), что меньше, чем по данным регистра пациентов с РС на территории Российской Федерации — 8,9% [24]. По данным D.M. Kern и M.S. Cepeda [25], в период наблюдения с 2014 по 2019 г. продолжили получать терапию препаратами второй линии 28,2% из тех, кто получал ПИТРС, что сопоставимо с нашими данными.

В некоторых исследованиях показано, что мужчины с РС достигают стадии инвалидности быстрее и в большем количестве, чем женщины [26, 27]. Результаты других исследований не выявили корреляции между полом и будущей инвалидностью [28]. Важно отметить, что группе наших пациентов с БПРС и ВАРС преобладали женщины, как и во всей популяции больных с РС.

Хотя в педиатрической популяции чаще отмечаются рецидивы, чем у взрослых, у детей также происходит более быстрое выздоровление [29]. Однако детский РС также может приобретать агрессивную форму, приводящую к раннему выраженному неврологическому дефициту и когнитивной дисфункции [30]. В РБ агрессивный РС наблюдался у трех детей с преобладанием девочек и с дебютом в пубертатном возрасте, что подтверждает данные других исследователей.

Известно, что все усилия специалистов и терапии направлены на стабилизацию и замедление прогрессирования заболевания с целью сохранения работоспособности и качества жизни пациента с РС. К настоящему моменту накоплен большой объем данных, которые свидетельствуют о том, что быстропрогрессирующий

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с инвалидностью

Table 2. Clinical and demographic characteristics of groups of patients with disability

Показатель	Инвалиды I или II группы за 10 лет заболевания (n=268)	Инвалиды I или II группы за 5 лет заболевания (n=161)	Контроль (n=260)
Возраст, годы (на 01.01.2024), M±SD	46,2±11,4	45,1±10,9	45,3±10,2
Пол, ж:м	173:95	105:56	188:72
Возраст дебюта РС, годы, M±SD	35,5±10,0	35,6±9,6	29,8±9,8
Длительность заболевания, годы (на 01.01.2024), M±SD	10,8±5,9	9,4±4,9	15,5±5,2
EDSS, баллы, M±SD	5,9±0,7*	5,8±0,6*	2,0±0,9
Скорость прогрессирования, балл/год	0,5*	0,7*	0,1

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно контрольной группы пациентов.

и высокоактивный типы течения РС значимо влияют на качество жизни пациентов [31]. Так, при ВАРС наиболее выраженные изменения качества жизни связаны с нарушениями физического функционирования. Частые обострения и быстро нарастающий неврологический дефицит, выступая как перманентный стрессовый фактор, крайне негативно сказываются на психическом состоянии пациентов [32]. Выявлено, что нарастание степени инвалидизации по шкале EDSS в большей степени приводит к снижению адаптации к клиническим симптомам, общего индекса качества жизни и особенно физической активности пациентов. Имеются сведения, что пациенты с дебютом заболевания после 40 лет достигают рубежей инвалидности быстрее, чем те, у кого дебют произошел после 20 лет, и у них больше шансов на прогрессирование заболевания и меньше вероятность рецидивов [33]. Данные, полученные нами при анализе пациентов с I и II группами инвалидности, частично подтверждают данное предположение. Ввиду непредсказуемого течения заболевания сложно предположить сроки наступления нетрудоспособности, тем не менее средний возраст дебюта заболевания у пациентов с РС с определенной нетрудоспособностью был выше, чем в группе контроля. Важно, что в критериях установления групп инвалидности при демиелинизирующих заболеваниях, и в частности при РС, не определяется тяжесть состояния по шкале EDSS, а рассматривается нарушение здоровья со 2-й или более высокой степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленные заболеваниями, приводящими к ограничению 2-й или 3-й степени выраженности одной из основных кате-

горий жизнедеятельности человека или 1-й степени выраженности ограничения двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного анализа получены новые и важные сведения о частоте и клинико-демографических характеристиках БПРС и ВАРС в РБ. Важно отметить немногочисленность данной когорты больных, поэтому необходимо проведение подобных исследований и в других регионах России, что позволит установить более детальную клиническую картину данных типов течения РС и будет способствовать формированию единого мнения относительно критериев и необходимых данных для их диагностики. Все это в дальнейшем поможет максимально быстро назначать высокоэффективные ПИТРС. Известно, что в случае больных с ВАРС и БПРС мы имеем узкое «терапевтическое окно», и традиционный подход, характеризующийся поэтапным назначением ПИТРС, начиная с препаратов первой линии с последующим переходом, при необходимости, на ПИТРС второй линии, может оказаться неэффективным.

Полученные нами результаты уточняют клинико-эпидемиологические характеристики БПРС и ВАРС в отдельном регионе, что может использоваться для разработки единых критериев их диагностики и стратегий лечения. Ввиду высокой активности и риска быстрого прогрессирования заболевания рационально было бы ввести единое понятие «агрессивный рассеянный склероз», чтобы как можно раньше выявлять таких пациентов и определять эффективную стратегию лечения с применением высокоэффективных ПИТРС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):676–88. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y. Epub 2021 Sep 28.
- Клинические рекомендации — Рассеянный склероз — 2022–2023–2024 (13.07.2022). Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines — Multiple sclerosis — 2022–2023–2024 (13.07.2022). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].
- Correale J, Rush CA, Barboza A. Are highly active and aggressive multiple sclerosis the same entity? *Front Neurol*. 2023 Mar 3;14:1132170. doi: 10.3389/fneur.2023.1132170
- 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.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
- Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): toward a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020;26:1031–44. doi: 10.1177/1352458520925369
- Menon S, Shirani A, Zhao Y, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1192–8. doi: 10.1136/jnnp-2013-304951. Epub 2013 Jun 6.
- Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, et al. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain*. 2020 Dec 5;143(11):e97. doi: 10.1093/brain/awaa306
- Gholipour T, Healy B, Baruch NF, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Jun 7;76(23):1996–2001. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e559d
- Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Jun;22(3):761–84. doi: 10.1212/CON.0000000000000331. Erratum in: *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Jun;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):967. doi: 10.1212/01.CON.0000534994.77727.73
- Tintore M, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020 Nov;26(13):1658–69. doi: 10.1177/1352458519877810. Epub 2019 Oct 15.
- Malpas CB, Manouchehrinia A, Sharmin S, et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1400–1413. doi: 10.1093/brain/awaa081
- Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jul;11(7):379–89. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85. Epub 2015 Jun 2.
- CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report; 2014. Available at: www.ema.europa.eu (accessed 13.04.2020).
- Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017 Mar 10;7(3):e013430. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013430
- Захарова М.Н. Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(5S):99–104. doi: 10.25692/ACEN.2018.5.13 [Zakharova MN. Monoclonal antibodies in the treatment of neurological diseases: current state and future development. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(5S):99–104. doi: 10.25692/ACEN.2018.5.13 (In Russ.)].

17. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–24. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019 Jan 24.
18. Хачанова НВ. Высокоактивный рассеянный склероз — возможности выбора терапии моноклональными антителами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):49–57. doi: 10.17116/jnevro201911910249 [Khachanova NV. Highly active multiple sclerosis: options for monoclonal antibody therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):49–57. doi: 10.17116/jnevro201911910249 (In Russ.)].
19. Шмидт ТЕ, Герасимова АЕ. Агрессивный рассеянный склероз. *Неврологический журнал*. 2011;16(5):4–10. [Schmidt TE, Gerasimova AE. Aggressive multiple sclerosis. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2011;16(5):4–10 (In Russ.)].
20. Fink K. Multiple sclerosis e-registries. *Neurodegener Dis Manag*. 2016 Dec;6(6s):23–25. doi: 10.2217/nmt-2016-0051
21. Bebo BF Jr, Fox RJ, Lee K, et al. Landscape of MS patient cohorts and registries: Recommendations for maximizing impact. *Mult Scler*. 2018 Apr;24(5):579–86. doi: 10.1177/1352458517698250. Epub 2017 Mar 1.
22. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей: [Воспаление. Дегенерация]. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 271 с. [Schmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis: a guide for doctors: [Inflammation. Degeneration]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 271 p. (In Russ.)].
23. Гумерова ЗБ, Сафронова ЕВ. Анализ инвалидности вследствие рассеянного склероза в Республике Башкортостан за период 2014–2016 гг. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2018;(1):89–91. [Gumerova ZB, Safronova EV. An analysis of disability in consequence of a multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan for a period of 2014–2016 years. *Medico-sotsialnye problemy invalidnosti*. 2018;(1):89–91 (In Russ.)].
24. Кочергин ИА, Абрамова АА., Захарова МН. Опыт создания электронного регистра пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(7-2):77–82. doi: 10.17116/jnevro202012007277 [Kochergin IA, Abramova AA, Zakharova MN. Experience in designing an electronic multiple sclerosis registry. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7-2):77–82. doi: 10.17116/jnevro202012007277 (In Russ.)].
25. Kern DM, Cepeda MS. Treatment patterns and comorbid burden of patients newly diagnosed with multiple sclerosis in the United States. *BMC Neurol*. 2020 Aug 11;20(1):296. doi: 10.1186/s12883-020-01882-2
26. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770–82. doi: 10.1093/brain/awg081
27. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol*. 2016 Jul 15;16:102. doi: 10.1186/s12883-016-0623-2
28. Traboulsee AL, Cornelisse P, Sandberg-Wollheim M, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Sep 6;2:2055217316666406. doi: 10.1177/2055217316666406
29. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1922–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e
30. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, et al; International Pediatric MS Study Group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S37–45. doi: 10.1212/01.wnl.0000259447.77476.a9
31. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):120–7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 [Boyko OV, Khoroshylova II, Petrov SV, et al. Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):120–7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 (In Russ.)].
32. 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 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Sherman MA, et al. Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(Suppl 1):9–15. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15 (In Russ.)].
33. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, et al. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experience and future perspectives. *Mult Scler Demyelinat Disord*. 2018;3:5–9.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

30.07.2024 / 11.12.2024 / 13.12.2024

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.

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Кузьмина У.Ш. <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Люттов О.В. <https://orcid.org/0000-0003-1393-1122>

Талипова И.Д. <https://orcid.org/0009-0009-1064-6589>

Ахметгалеева Н.Ф. <https://orcid.org/00000-0003-1409-6704>

Галиуллин Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Анализ особенностей течения мигрени в перименопаузе



Климентова Д.А., 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

Особенности течения мигрени в перименопаузе в настоящее время недостаточно изучены.

Цель исследования — сравнение течения мигрени у пациенток в репродуктивном периоде (РП) и в перименопаузе.

Материал и методы. В наблюдательное одномоментное исследование включено 120 женщин, страдающих мигренью: 60 — в группу РП (средний возраст — 32,28 года), 60 — в группу перименопаузы (средний возраст — 48,13 года). Проведены опрос и анкетирование пациенток при помощи шкал HIT-6, MIBS-4, HURT, Migraine-ACT, MIDAS, SF-36, HADS и ISQ.

Результаты. Показатели интенсивности боли, продолжительности приступов, числа дней с головной болью в месяц значительно выше в перименопаузе, чем в РП ($p < 0,05$). Риск тяжелого влияния головной боли на качество жизни (HIT-6) и бремя мигрени вне приступов (MIBS-4) также значительно выше в перименопаузе, чем в РП (ОР=1,9 и ОР=1,7 соответственно; $p < 0,05$), а большая часть показателей качества жизни (SF-36) — ниже ($p < 0,05$). Риск артериальной гипертензии и заболеваний опорно-двигательного аппарата в перименопаузе выше, чем в РП (ОР=2,8 и ОР=4,25 соответственно; $p < 0,05$). Риск клинически выраженной тревоги и бессонницы в перименопаузе выше, чем в РП (ОР=2,4 и ОР=5,15; $p < 0,05$).

Заключение. Течение мигрени у женщин в перименопаузе менее благоприятное, чем в РП. Для установления причин наблюдаемых явлений и разработки клинических рекомендаций по ведению пациенток с мигренью в перименопаузе необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: мигрень; перименопауза; репродуктивный период; качество жизни.

Контакты: Диана Андреевна Климентова; klimentovadiana23@gmail.com

Для ссылки: Климентова Д.А., Табеева Г.Р. Анализ особенностей течения мигрени в перименопаузе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):16–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-16-23

Analysis of the migraine characteristics in the perimenopause

Klimentova D.A., 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

Characteristics of migraine in perimenopause have not been sufficiently analyzed.

Objective. To compare the course of migraine in patients of reproductive age (RA) and in perimenopause.

Material and methods. The observational cross-sectional study involved 120 women suffering from migraine: 60 in the RA group (mean age — 32.28 years), 60 in the perimenopause group (mean age — 48.13 years). Patients were interviewed and questionnaires were filled in, HIT-6, MIBS-4, HURT, Migraine ACT, MIDAS, SF-36, HADS and ISQ scales were used.

Results. The indicators of pain intensity, the duration of attacks and the number of days with headache per month are significantly higher in perimenopause than in RA ($p < 0.05$). The risk of severe impact of headache on quality of life (HIT-6) and migraine burden outside of attacks (MIBS-4) are also significantly higher in perimenopause than in RA (OR=1.9 and OR=1.7, respectively; $p < 0.05$), and most quality of life indicators (SF-36) are lower ($p < 0.05$). The risk of arterial hypertension and musculoskeletal diseases is higher in perimenopause than in RA (OR=2.8 and OR=4.25, respectively; $p < 0.05$). The risk of clinically pronounced anxiety and insomnia is higher in perimenopause than in RA (OR=2.4 and OR=5.15; $p < 0.05$).

Conclusion. The course of migraine in women in perimenopause is less favorable than in RA. Further studies are needed to determine the causes of the observed phenomena and to develop clinical guidelines for the treatment of perimenopausal migraine patients.

Keywords: migraine; perimenopause; reproductive period; quality of life.

Contact: Diana Andreevna Klimentova; klimentovadiana23@gmail.com

For reference: Klimentova DA, Tabeeva GR. Analysis of the migraine characteristics in the perimenopause. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):16–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-16-23

Перименопауза включает период менопаузального перехода и 12 мес после последней самостоятельной менструации [1], или стадии -2, -1 и +1a, согласно критериям

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):16–23

STRAW+10 (Рабочей группы экспертов по изучению стадий старения репродуктивной системы — Stages of Reproductive Aging Workshop) [2], и характеризуется различ-

ной продолжительностью менструального цикла, стабильными колебаниями (≥ 7 дней) в последовательных циклах, продолжительными периодами аменореи (≥ 60 дней), низким уровнем антимюллерова гормона, высоким уровнем фолликулоstimулирующего гормона, а также наличием вазомоторных симптомов. Распространенность мигрени среди женщин в перименопаузе составляет от 8 до 31% [3]. Большинство исследований указывают на то, что мигрень в перименопаузе встречается чаще, чем в репродуктивном периоде (РП) и в постменопаузе [3–5], однако некоторые исследования не демонстрируют значимой разницы распространенности мигрени в разных периодах репродуктивного старения [6]. Особенности течения мигрени в перименопаузе в настоящее время мало изучены. При исследовании частоты приступов мигрени было установлено, что пациентки в перименопаузе и постменопаузе более склонны к частым приступами мигрени (≥ 10 приступов в месяц), чем пациентки в РП [7]. Пациентки с мигренью в перименопаузе чаще испытывают вазомоторные симптомы, чем пациентки без мигрени в анамнезе [8], уровень аллостатической нагрузки у пациенток с мигренью в перименопаузе выше, а нарушения сна встречаются чаще, чем у женщин, не страдающих мигренью [9].

Цель настоящего исследования — выявление особенностей проявлений и течения мигрени у женщин в перименопаузе.

Материал и методы. В обсервационное одномоментное исследование включено 120 женщин, страдающих мигренью: 60 пациенток в РП и 60 пациенток в перименопаузе. При опросе пациенток фиксировали следующие сведения: клиническая форма мигрени, наличие лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), частота, длительность и интенсивность приступов мигрени, число дней с головной болью (ГБ) в месяц. Изучалась предоставленная медицинская документация, фиксировались сопутствующие заболевания. Затем пациентки заполняли анкеты: Индекс влияния головной боли (Headache Impact Test, HIT-6), Шкала оценки бремени мигрени вне приступов (Migraine Interictal Burden Scale, MIBS-4), Индекс ответа на лечение головной боли (Headache Under-Response to Treatment, HURT), Опросник оценки терапии приступов мигрени (Migraine Assessment of Current Therapy, Migraine-ACT), Шкала оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS), Опросник для оценки качества жизни (Short Form-36, SF-36), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Опросник для выявления бессонницы (Insomnia Symptoms Questionnaire, ISQ). Для пациенток в группе перименопаузы дополнительно фиксировались сведения о приеме гормональной заместительной терапии (ГЗТ), об усугублении течения мигрени на фоне приема ГЗТ, о дебюте мигрени во время перименопаузы и об усугублении течения мигрени после начала перименопаузы; кроме того, в набор анкет была включена шкала Грина для оценки степени выраженности климактерического синдрома.

Средний возраст пациенток в группе РП составил 32,28 года, а в группе перименопаузы — 48,13 года. Распространенность клинических форм мигрени и ЛИГБ среди пациенток в РП и в перименопаузе представлена в табл. 1. В группах пациенток с мигренью в РП и перименопаузе не было зафиксировано статистически значимых различий

встречаемости хронической мигрени, мигрени с аурой, мигрени без ауры и ЛИГБ.

Статистическая обработка проводилась в программе Microsoft Office Excel 2021. Для анализа количественных данных использовался критерий Манна–Уитни, качественных данных — критерий χ^2 .

Результаты. Сопутствующие заболевания. Артериальная гипертензия и заболевания опорно-двигательного аппарата (дорсалгия, артралгия) в группе перименопаузы встречались значимо чаще, чем в группе РП [относительный риск (ОР) 2,8 и 4,25 соответственно; $p < 0,05$]. Распространенность ожирения и гинекологических заболеваний (эндометриоз, кисты яичников, миомы, фиброзно-кистозная мастопатия) значимо не различалась в группах перименопаузы и РП.

Характеристики ГБ. При анализе данных не установлено статистически значимых различий в частоте приступов мигрени среди пациенток в РП и в перименопаузе. Медиана интенсивности ГБ во время приступов среди пациенток в перименопаузе была на 14% выше, чем среди пациенток в РП. Риск ГБ высокой интенсивности (≥ 8 баллов по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) среди пациенток в перименопаузе почти в 2 раза выше, чем в РП (ОР=1,7; $p < 0,05$). Медианы продолжительности приступов ГБ и числа дней с ГБ в месяц среди пациенток в перименопаузе в 2 раза выше, чем среди пациенток в РП ($p < 0,05$; табл. 2).

Таким образом, интенсивность ГБ во время приступов, продолжительность приступов и число дней с ГБ за предыдущий месяц в группе перименопаузы значимо больше.

Результаты анкетирования. Риск тяжелого влияния ГБ (HIT-6) в перименопаузе в 2 раза выше, чем в РП (ОР=1,9; $p < 0,05$). При анализе значений Индекса ответа на лечение ГБ (HURT), данных Опросника оценки терапии мигрени (Migraine), Шкалы оценки уровня дезадаптации пациентов с мигренью (MIDAS) не обнаружено статистически значимой разницы в группах РП и перименопаузы. Риск тяжелого бремени мигрени вне приступов (MIBS-4) среди пациенток в перименопаузе был почти в 2 раза выше,

Таблица 1. Распространенность клинических форм мигрени и ЛИГБ среди пациенток в РП и в перименопаузе, n (%)

Table 1. Prevalence of different clinical forms of migraine and medication overuse headache (MOH) in patients of reproductive age and in perimenopause, n (%)

Форма мигрени	Группа пациенток	
	РП (n=60)	перименопауза (n=60)
Мигрень с аурой	19 (32)	11 (18)
Мигрень без ауры	41 (68)	49 (82)
Хроническая мигрень	22 (37)	18 (30)
Эпизодическая мигрень	38 (63)	42 (70)
ЛИГБ	4 (6,7)	7 (12)

Таблица 2. *Характеристики ГБ среди пациенток в РП и в перименопаузе*Table 2. *Headache characteristics in patients of reproductive age and in perimenopause*

Характеристика ГБ	Группа пациенток РП (n=60)	перименопауза (n=60)	Критерий Манна– Уитни (U)
Частота приступов мигрени (медиана)	4	5	1597 (p>0,05)
Интенсивность приступов мигрени (медиана)	7	8	1041 (p<0,05)
Продолжительность приступов мигрени (медиана)	24	48	1102 (p<0,05)
Число дней с ГБ в месяц (медиана)	4	8	1296,5 (p<0,05)

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (здесь и в табл. 3, 4).

Таблица 3. *Результаты анкетирования пациенток в РП и в перименопаузе*Table 3. *Results of the survey of patients of reproductive age and in perimenopause*

Анкета	Группа пациенток РП (n=60)	перименопауза (n=60)	Критерий χ^2
НПТ-6:			
незначительное влияние или отсутствие влияния	11	7	0,003 (p<0,05)
легкое влияние	22	8	
существенное влияние	6	5	
тяжелое влияние	21	40	
HURT:			
недостаточный контроль ГБ	24	32	0,14 (p>0,05)
контроль ГБ достаточный	36	28	
Migraine-ACT:			
требуется смена терапии приступов	23	32	0,1 (p>0,05)
смена терапии приступов не требуется	37	28	
MIDAS:			
незначительная инвалидизация или отсутствие инвалидизации	19	13	0,53 (p>0,05)
легкая инвалидизация	15	17	
умеренная инвалидизация	15	14	
тяжелая инвалидизация	11	16	
MIBS-4:			
отсутствие бремени	11	7	0,004 (p<0,05)
легкое бремя	23	8	
умеренное бремя	9	16	
тяжелое бремя	17	29	
ISQ:			
нет бессонницы	53	24	0,00000003 (p<0,05)
бессонница	7	36	
HADS (тревога):			
норма	48	29	0,001 (p<0,05)
субклиническая тревога	7	19	
клиническая тревога	5	12	
HADS (депрессия):			
норма	45	36	0,18 (p>0,05)
субклиническая депрессия	9	12	
клиническая депрессия	6	12	

чем среди пациенток в РП (ОР=1,7; p<0,05). Риск бессонницы (ISQ) в перименопаузе в 5 раз выше, чем в РП (ОР=5,14; p<0,05). Риск клинически выраженной тревоги (HADS) среди пациенток в перименопаузе почти в 2,5 раза выше, чем среди пациенток в РП (ОР=2,4; p<0,05). Различия же в частоте клинически выраженной депрессии в перименопаузе и в РП статистически не значимы (табл. 3).

Таким образом, среди пациенток в перименопаузе значимо чаще встречались тяжелое влияние ГБ на повседневную активность, тяжелое бремя мигрени вне приступов, бессонница и клинически выраженная тревога.

Качество жизни (КЖ). Большая часть показателей КЖ среди пациенток в перименопаузе значимо ниже, чем в РП. Медиана физического функционирования (ФФ) в перименопаузе на 11,11% ниже, чем в РП, общего состояния здоровья (ОСЗ) — на 16,67%, жизненной активности (ЖА) — на 9,9%, социального функционирования (СФ) — на 20%, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС), — на 33,33%, психического здоровья (ПЗ) — на 32,56%. Интегративные показатели физического и психологического компонентов здоровья также оказались значимо ниже среди пациенток в перименопаузе, чем в РП. Среднее значение физического компонента здоровья SF-36 в группе перименопаузы на 6,76% ниже, чем в РП, а психологического компонента здоровья — на 8,72%. Результаты оценки показателей КЖ представлены в табл. 4.

Таким образом, КЖ пациенток, страдающих мигренью в перименопаузе, значимо ниже, чем у пациенток с мигренью в РП.

На рис. 1 наглядно продемонстрировано различие показателей течения мигрени и КЖ пациенток. У пациенток, страдающих мигренью в перименопаузе, интенсивность приступов ГБ значимо выше, продолжительность приступов и число дней с ГБ в месяц — больше, чем у пациенток в РП. Тяжелое влияние ГБ и тяжелое бремя мигрени вне приступа в группе перименопаузы встречались значимо чаще, чем в группе РП. Среди пациенток в перименопаузе чаще встречались бессонница и клинически выраженная тревога. Большая часть показате-

лей КЖ, включая интегративные показатели физического и психологического компонентов здоровья, значимо ниже среди пациенток с мигренью в перименопаузе, чем в РП.

Таблица 4. Результаты оценки показателей КЖ пациенток в РП и в перименопаузе

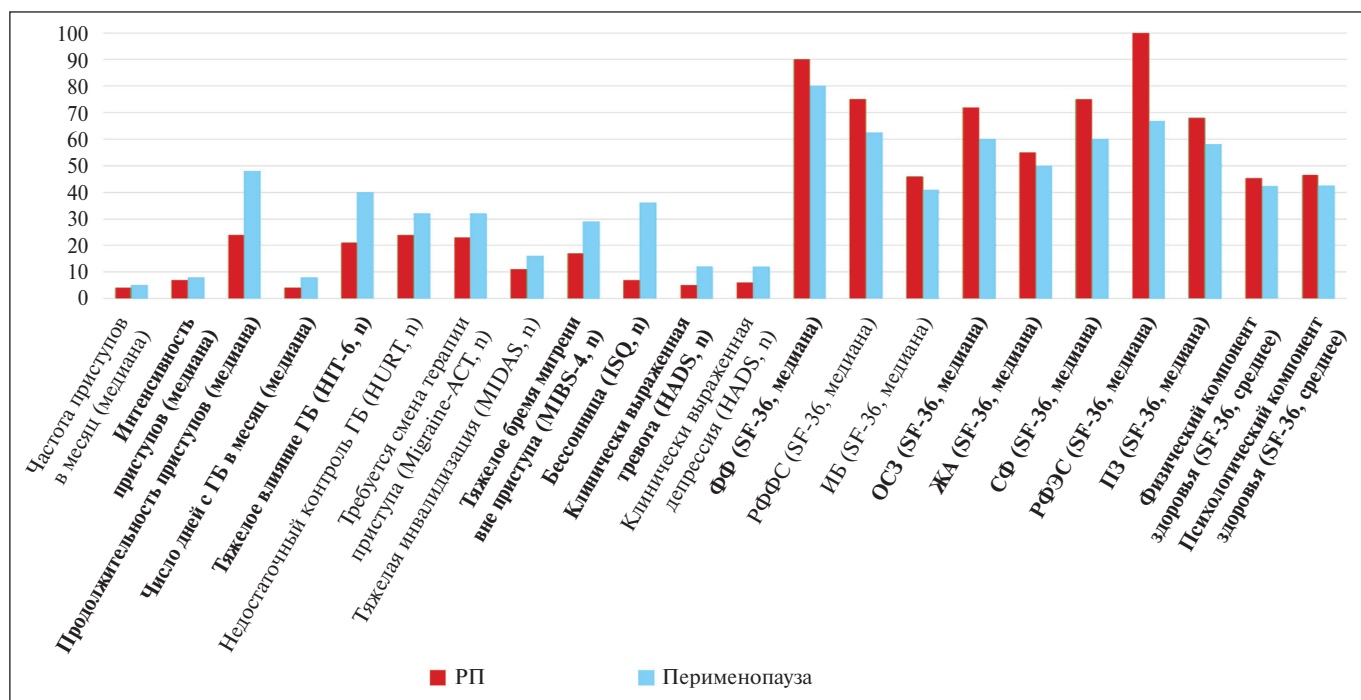
Table 4. Results of the assessment of quality of life indicators of patients of reproductive age and in perimenopause

Показатели	Группа пациенток РП (n=60)	перименопауза (n=60)	Критерий Манна– Уитни (U)
ФФ(медиана)	90	80	1200 (p<0,05)
РФФС(медиана)	75	62,5	1538,5 (p>0,05)
ИБ (медиана)	46	41	1494,5 (p>0,05)
ОСЗ (медиана)	72	60	1367,5 (p<0,05)
ЖА (медиана)	55	50	1462 (p<0,05)
СФ (медиана)	75	60	1234 (p<0,05)
РФЭС (медиана)	100	66,67	1421 (p<0,05)
ПЗ (медиана)	68	58	1400,5 (p<0,05)
Физический компонент здоровья (среднее)	45,28	42,22	1371 (p<0,05)
Психологический компонент здоровья (среднее)	46,45	42,40	1353,5 (p<0,05)

Примечание. РФФС — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ — интенсивность боли.

При опросе пациенток в группе перименопаузы были получены сведения о влиянии перименопаузы на течение мигрени, о приеме ГЗТ, о влиянии ГЗТ на течение мигрени. Из 60 пациенток 12 женщин (20%) принимали ГЗТ. Усугубление течения мигрени на фоне приема ГЗТ отметили три пациентки (25%), улучшение — две (16,67%), отсутствие влияния ГЗТ на течение мигрени — семь (58,33%). Дебют мигрени во время перименопаузы отметили семь женщин (11,67%), усугубление течения мигрени — 29 пациенток (48,33%), улучшение — восемь (13,33%), отсутствие изменений — 23 (38,33%). Медиана балла по шкале Грина среди пациенток в перименопаузе составила 23, что соответствует тяжелой степени выраженности климактерического синдрома. Тяжелая степень климактерического синдрома наблюдалась у 37 (61,67%) пациенток.

Был также зарегистрирован интересный феномен: пациентки, страдающие хронической мигренью в перименопаузе, чаще не получали препаратов для профилактики приступов, чем пациентки в РП (ОР=6,11; p<0,05). При этом терапия приступов мигрени среди пациенток в периме-



Результаты исследования течения мигрени и КЖ у пациенток в РП и в перименопаузе.

Жирным шрифтом выделены показатели, различия по которым статистически значимы

Results of the study on the course of migraine and the quality of life of patients in reproductive age and in perimenopause.

Indicators for which the differences are statistically significant are highlighted in bold

нопаузе и в РП значимо не различалась ($p > 0,05$), в обеих группах для купирования приступов чаще всего применяли триптаны (35% пациенток в РП и 38,33% в перименопаузе).

Обсуждение. Сравнительный анализ выявил более высокую частоту приступов мигрени среди пациенток в перименопаузе, чем в РП, однако эти различия были статистически не значимы, что может быть связано с малой выборкой. Продолжительность же приступов мигрени, а также число дней с ГБ в месяц были значимо выше среди пациенток в перименопаузе. Полученные результаты согласуются с данными одномоментного исследования пациенток с мигренью с большей выборкой ($n=3664$): риск частой ГБ (от 10 дней с ГБ в месяц) в перименопаузе был значимо выше, чем в РП [7]. Жалобы на ГБ в целом (не только мигрень) чаще встречаются среди женщин в перименопаузе по сравнению с пациентками в постменопаузе [10]. Риск ГБ высокой интенсивности (от 8 баллов по ВАШ) также оказался значимо выше в перименопаузе, чем в РП. Подобные сведения приводятся в исследовании L.M. Cupini и соавт. [11], но ими исследовалась выборка пациенток с мигренью в постменопаузе: интенсивность и частота приступов в постменопаузе увеличилась у 38,8% пациенток, страдающих мигренью без ауры, и у 40% пациенток с мигренью с аурой.

Согласно полученным результатам, влияние ГБ на КЖ (HIT-6), а также влияние мигрени на жизнь вне приступов (MIBS-4) у пациенток в группе перименопаузы значимо выше, чем в группе РП. При этом степень инвалидизации (MIDAS) в обеих группах значимо не различалась, хотя и была выше среди пациенток в перименопаузе. Почти все показатели КЖ пациенток в группе перименопаузы оказались хуже, чем в группе РП. Все эти данные указывают на менее благоприятное течение мигрени в перименопаузе по сравнению с РП, но не позволяют судить об улучшении или ухудшении течения мигрени во время менопаузального перехода. Однако при опросе пациенток в группе перименопаузы большая часть женщин (48,33%) отметили ухудшение течения мигрени во время перименопаузы, а 38,33% не заметили изменений течения мигрени. Лишь 13,33% женщин описали улучшение течения мигрени в перименопаузе. Авторы большинства обзоров литературы также приходят к выводу о неблагоприятном течении мигрени во время перименопаузы [12–16]. По данным исследования Е.В. Максюковой и В.В. Осиповой [17], более 40% пациенток с мигренью в перименопаузе отметили ухудшение течения мигрени.

Результаты анализа Индекса ответа на лечение головной боли (HURT) и Опросника для оценки терапии приступов мигрени (Migraine-ACT) показали незначительно больший риск недостаточного контроля ГБ и необходимости смены терапии приступов среди пациенток в перименопаузе. В настоящее время не разработано схем терапии мигрени в перименопаузе, в связи с чем необходимо придерживаться клинических рекомендаций по лечению мигрени, при этом учитывая сопутствующие заболевания пациенток. Артериальная гипертензия встречалась значимо чаще в перименопаузе, чем в РП, при этом в обеих группах пациентки чаще всего применяли триптаны для купирования ГБ. Триптаны могут повышать риск сердечно-сосудистых событий [18, 19], но при изначально низком сердечно-сосуди-

стом риске шанс возникновения сердечно-сосудистых осложнений мал [20]. Наилучшим профилем безопасности в настоящее время обладает ризатриптан [21, 22]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относительно безопасны с точки зрения сердечно-сосудистого риска [23], но одновременный прием нескольких НПВП может повышать риск побочных эффектов (желудочно-кишечного кровотечения, токсического гепатита, почечной недостаточности и др.) [24]. С учетом значимо большей распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата (дорсалгии, артралгии) в группе перименопаузы, следует уточнять у пациенток информацию о приеме НПВП и избегать полипрагмазии.

При непереносимости или недостаточной эффективности НПВП и триптанов могут быть использованы дитаны (ласмидитан) и гепанты (уброгепант, атогепант и римегепант). Ласмидитан — селективный агонист 5-HT_{1F}, не вызывает основного побочного эффекта триптанов — вазоконстрикции [25] и эффективен для купирования приступов мигрени [26]. Гепанты — антагонисты рецепторов кальцитонин-ген связанного пептида (calcitonin-gene-related peptide, CGRP) — также безопасны для сердечно-сосудистой системы [25], они могут применяться и для купирования, и для профилактики приступов [27]. К сожалению, в настоящее время ни дитаны, ни гепанты не прошли клинические испытания в Российской Федерации и не были зарегистрированы в реестре лекарственных средств, поэтому основными группами лекарственных средств для купирования приступов мигрени в России остаются НПВП, парацетамол и триптаны.

Пациентки в группе перименопаузы чаще не получали препаратов для профилактики приступов мигрени. Профилактические средства необходимо назначать пациенткам с хронической мигренью и ЛИГБ, ведь их применение снижает частоту приступов мигрени и частоту приема НПВП и триптанов [28]. При подборе превентивной терапии также следует учитывать сопутствующую патологию. Так, при артериальной гипертензии можно отдать предпочтение бета-блокаторам (метопролол, пропранолол) и кандесартану. Моноклональные антитела к рецепторам CGRP (эренумаб, фреманезумаб) могут повышать артериальное давление [29, 30], однако от их применения не следует отказываться, ведь они являются препаратами первого выбора для профилактики мигрени [31, 32].

В представленном исследовании риск клинически выраженной тревоги у пациенток в перименопаузе был в 2,4 раза выше, чем в РП. У пациентов с мигренью симптомы тревоги встречаются чаще [33, 34]. С учетом этих данных, для профилактики приступов мигрени у пациенток с тревогой стоит рассмотреть венлафаксин [35, 36].

Бессонница среди пациенток в группе перименопаузы встречалась в 5 раз чаще, чем в РП. Известно, что перименопауза ассоциирована с нарушениями сна [37, 38], и среди пациенток с мигренью они встречаются чаще именно в перименопаузе [9]. Для профилактики приступов мигрени у пациенток с нарушениями сна в перименопаузе следует рассмотреть amitriptилин, так как даже небольшие его дозы могут быть эффективны в отношении инсомнии [39].

У 61,67% женщин в перименопаузе выявлена тяжелая степень выраженности климактерического синдрома. Со-

гласно результатам исследований, пациентки страдающие мигренью, чаще испытывают приливы [8, 40]. С целью купирования климактерического синдрома тяжелой степени рекомендовано назначение ГЗТ [1]. Но данные литературы свидетельствуют об усугублении течения мигрени при приеме ГЗТ [41–43]; распространенность мигрени среди пациенток, принимающих ГЗТ, выше, чем в группах не принимавших ГЗТ [44, 45]. Однако у пациенток с мигренью можно применять минимальные дозы эстрогенов, трансдермальные эстрогены, пролонгированные формы прогестагенов [5, 15]. Для терапии климактерического синдрома эффективны и другие препараты: пароксетин, флуоксетин, эсциталопрам, сертралин, венлафаксин [46], новый негормональный препарат фезолинетант [47]. Все эти стратегии могут быть использованы для лечения климактерического синдрома в перименопаузе у пациенток с мигренью.

Основными ограничениями проведенного исследования являются малая выборка и одномоментный характер наблюдения. Для более глубокого изучения течения мигрени среди женщин в перименопаузе необходимо проведение продолжительных проспективных исследований, например когортного исследования.

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на то, что течение мигрени у женщин в пери-

менопаузе менее благоприятно, чем в РП. Интенсивность боли при приступах в перименопаузе значимо выше, продолжительность приступов в перименопаузе, число дней с ГБ в месяц — значимо больше. Влияние ГБ на КЖ и бремя мигрени вне приступов также значимо выше в перименопаузе, а большая часть показателей КЖ — ниже. При исследовании сопутствующей патологии выявлено, что риск артериальной гипертензии и заболеваний опорно-двигательного аппарата, клинически выраженной тревоги и бессонницы в перименопаузе выше, чем в РП. Большая часть пациенток отметили усугубление или отсутствие изменений течения мигрени после начала перименопаузы. У большинства пациенток в перименопаузе зарегистрирована тяжелая степень выраженности климактерического синдрома. При этом оказалось, что пациентки с хронической мигренью в перименопаузе чаще не получали профилактическую терапию, чем пациентки в РП, и лишь пятая часть пациенток в перименопаузе получали ГЗТ. Все эти данные лишь указывают на менее благоприятный профиль проявлений и течения мигрени у женщин в перименопаузальном периоде, однако для выявления причин наблюдаемых явлений и разработки клинических рекомендаций по ведению пациенток с мигренью в перименопаузе необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерические состояния у женщины. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2 [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Menopause and climacteric conditions in women. Clinical guidelines. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2 (In Russ.)].
2. Юренина СВ, Ильина ЛМ, Сметник ВП. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014;(3):21-7. [Yureneva SV, Ilyina LM, Smetnik VP. Aging of the female reproductive system: from theory to clinical practice. Part I. Endocrine and clinical characteristics of the stages of female reproductive aging. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(3):21-7 (In Russ.)].
3. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 May;43(5):470-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03092.x
4. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015 Aug 20;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
5. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1):11-8. doi: 10.1177/2053369117731172. Epub 2017 Oct 10.
6. Oh K, Jung KY, Choi JY, et al. Headaches in middle-aged women during menopausal transition: a headache clinic-based study. *Eur Neurol*. 2012;68(2):79-83. doi: 10.1159/000336838. Epub 2012 Jul 3.
7. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, et al. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016 Feb;56(2):292-305. doi: 10.1111/head.12763. Epub 2016 Jan 21.
8. Maleki N, Cheng YC, Tu Y, Locascio JJ. Longitudinal course of vasomotor symptoms in perimenopausal migraineurs. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):865-74. doi: 10.1002/ana.25476. Epub 2019 Apr 30.
9. Alebna P, Maleki N. Allostatic Load in Perimenopausal Women With Migraine. *Front Neurol*. 2021 Apr 22;12:649423. doi: 10.3389/fneur.2021.649423
10. Gao Y, Tang R, Li J, et al. Generalized headache among Chinese climacteric women: findings from a prospective cohort. *Climacteric*. 2021 Jun;24(3):289-96. doi: 10.1080/13697137.2021.1881058. Epub 2021 Feb 17.
11. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995 Apr;15(2):140-4. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.015002140.x
12. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Dec;142:24-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.07.005. Epub 2020 Jul 10.
13. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Migraine in Women. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):835-45. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.002. Epub 2019 Aug 22.
14. Карпова МИ, Заряда АА, Долгушина ВФ и др. Мигрень у женщин: клинические и терапевтические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 [Karpova MI, Zariada AA, Dolgushina VF, et al. Migraine in women: clinical and therapeutic aspects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):98-107. doi: 10.17116/jnevro201911903198 (In Russ.)].
15. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018 Jun;21(3):256-66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914. Epub 2018 Mar 9.
16. Faubion SS, Batur P, Calhoun AH. Migraine Throughout the Female Reproductive Life Cycle. *Mayo Clin Proc*. 2018 May;93(5):639-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.027
17. Максуюкова ЕВ, Осипова ВВ. Мигрень у пациентов старшей возрастной группы: клиничко-психологический анализ. *Российский журнал боли*. 2011;(2):33.

- [Maksyukova EV, Osipova VV. Migraine in older patients: clinical and psychological analysis. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2011;(2):33 (In Russ.)].
18. Wang Z, VanderPluym JH, Halker Singh RB, et al. Safety of Triptans in Patients Who Have or Are at High Risk for Cardiovascular Disease: A Target Trial Emulation. *Mayo Clin Proc*. 2024 Nov;99(11):1722-31. doi: 10.1016/j.may-ocp.2024.03.023. Epub 2024 Aug 30.
 19. Sharma P, Varghese Gupta S, Bhatt P, et al. Cardiovascular adverse events associated with triptans for treatment of migraine: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Can J Physiol Pharmacol*. 2024 Oct 22. doi: 10.1139/cjpp-2024-0117. Epub ahead of print.
 20. Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans. *JAMA Neurol*. 2024 Mar 1;81(3):248-54. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5549
 21. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadееva LR, et al. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126-33. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133 (In Russ.)].
 22. Табеева ГР, Данилов АВ, Корешкина МИ и др. Опыт применения российского ризатриптана 10 мг в таблетках в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового пострегистрационного наблюдательного исследования «ОПЫТ». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):60-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68 [Tabeeva GR, Danilov AV, Koreshkina MI, et al. Experience of using Russian rizatriptan 10 mg tablets in routine clinical practice: results of a multicenter post-registration observational study «ОПЫТ». *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):60-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-60-68 (In Russ.)].
 23. Bech-Dreves A, Bonnesen K, Hauge EM, Schmidt M. Cardiovascular safety of using non-steroidal anti-inflammatory drugs for gout: a Danish nationwide case-crossover study. *Rheumatol Int*. 2024 Jun;44(6):1061-9. doi: 10.1007/s00296-024-05584-7. Epub 2024 Apr 6.
 24. Clinard F, Sgro C, Bardou M, et al. Association between concomitant use of several systemic NSAIDs and an excess risk of adverse drug reaction. A case/non-case study from the French Pharmacovigilance system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;60(4):279-83. doi: 10.1007/s00228-004-0761-0. Epub 2004 Apr 22.
 25. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug-Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs- Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 3;12(12):1180. doi: 10.3390/pharmaceutics12121180
 26. Laohapiboolrattana W, Jansem P, Anukoolwittaya P, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024 Nov 8;25(1):194. doi: 10.1186/s10194-024-01904-1
 27. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022 Nov 24;12(12):1612. doi: 10.3390/brainsci12121612
 28. Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Оценка эффективности профилактической терапии хронической мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(Прил. 1):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65 [Guziy EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1S):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65 (In Russ.)].
 29. Chhabra N, Mead-Harvey C, Dodoo CA, et al. Blood pressure elevation in erenumab-treated patients with migraine: A retrospective real-world experience. *Headache*. 2024 Mar;64(3):233-42. doi: 10.1111/head.14679. Epub 2024 Feb 27.
 30. Wang K, Fenton BT, Dao VX, et al. Trajectory of blood pressure after initiating anti-calcitonin gene-related peptide treatment of migraine: a target trial emulation from the veterans health administration. *J Headache Pain*. 2023 Aug 15;24(1):108. doi: 10.1186/s10194-023-01640-y
 31. 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.)].
 32. 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.)].
 33. Luo J. Association between migraine and anxiety symptoms: Results from the study of women's health across the nation. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:1229-33. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.036. Epub 2021 Sep 17.
 34. McCracken HT, Thaxter LY, Smitherman TA. Psychiatric comorbidities of migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:505-16. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00013-6
 35. Lyndon GJ, Prieto R, Wajsbrot DB, et al. Efficacy of venlafaxine extended release in major depressive disorder patients: effect of baseline anxiety symptom severity. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 May;34(3):110-8. doi: 10.1097/YIC.0000000000000256
 36. Guaiana G, Meader N, Barbui C, et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 28;11(11):CD012729. doi: 10.1002/14651858.CD012729.pub3
 37. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep;38(3):567-86. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002
 38. Schaedel Z, Holloway D, Bruce D, Rymer J. Management of sleep disorders in the menopausal transition. *Post Reprod Health*. 2021 Dec;27(4):209-14. doi: 10.1177/20533691211039151. Epub 2021 Nov 8.
 39. Bakker MH, Hugtenburg JG, Smits MG, et al. Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2023 Apr;32(4):435-45. doi: 10.1002/pds.5561. Epub 2022 Nov 20.
 40. Faubion SS, Smith T, Thielen J, et al. Association of Migraine and Vasomotor Symptoms. *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):701-12. doi: 10.1016/j.may-ocp.2023.01.010
 41. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr 20;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2
 42. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, et al. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002 Oct;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x. Erratum in: *Headache*. 2003 Feb;43(2):172. Erratum in: *Headache*. 2003 Mar;43(3):310.

43. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 Dec;12(10):1027-36. doi: 10.1089/154099903322643956

44. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):73-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01557.x

45. Kim S, Lee SB, Hong YJ, et al. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia*. 2022 Apr;42(4-5):376-84. doi: 10.1177/03331024211044441. Epub 2021 Sep 27.

46. Witten T, Staszkiwicz J, Gold L, et al. Nonhormonal Pharmacotherapies

for the Treatment of Postmenopausal Vasomotor Symptoms. *Cureus*. 2024 Jan 17;16(1):e52467. doi: 10.7759/cureus.52467

47. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. *BMJ*. 2024 Nov 18;387:e079525. doi: 10.1136/bmj-2024-079525

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

15.08.2024 / 26.12.2024 / 27.12.2024

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.

Климентова Д.А. <https://orcid.org/0009-0007-3192-1936>

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

Применение антипсихотиков в реальной клинической практике в России (по результатам программы EPIDEMICUS)



Медведев В.Э.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета
непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Оптимизация антипсихотической терапии представляет собой актуальную проблему не только психиатрии, но и всей медицины. **Цель** исследования — анализ результатов неинтервенционной эпидемиологической программы изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель®) EPIDEMICUS в аспекте комбинированного лечения и замены терапии у пациентов с различными психическими расстройствами

Материал и методы. На основе специальной анкеты проводился анализ назначения кветиапина и других антипсихотиков психиатрами из 21 города России. Анализировались данные лечения 1264 пациентов в возрасте $43,9 \pm 5,2$ года, средняя длительность психического заболевания на момент начала исследования — 10,5 года.

Результаты. В большинстве случаев врачи предпочитали заменять предшествующее лечение монотерапией кветиапином, однако в 10% наблюдений к ней добавлялся антипсихотик. Наиболее часто в изменении терапии, по мнению врачей, нуждались пациенты с шизофренией (46,3%). При биполярном аффективном расстройстве (БАР) коррекция лечения требовалась каждому третьему больному (30,8%). При других психических расстройствах доктора чаще добавляли к предшествующей терапии кветиапин (23,2%; $p < 0,001$) или заменяли ее (12,1%).

Значимо более частой причиной замены одного нейролептика на другой врачи считают необходимость повышения антипсихотического эффекта ($p < 0,001$), усиление седации ($p < 0,001$) и необходимость улучшения переносимости ($p < 0,001$). При переводе с одного препарата на другой рекомендуемый период «наложения» отсутствует. Изменение терапии стабилизаторами настроения и анксиолитиками проводилось с целью повышения антипсихотического и седативного эффектов ($p < 0,001$) и, на уровне тенденций, для улучшения переносимости. Сочетанное назначение двух и более антипсихотиков одновременно могло быть обусловлено как врачебной ошибкой, так и попыткой преодоления лекарственной резистентности.

Заключение. В реальной клинической практике отечественных психиатров замена или аугментация терапии требуется не менее чем трети пациентов, принимающих антипсихотики в связи с различными заболеваниями (шизофрения, БАР и др.). Причиной изменения терапии могут являться как ошибки диагностики, выбора препарата, так и недостаточная эффективность или плохая переносимость антипсихотиков. Кветиапин (Сероквель®) в реальной клинической практике воспринимается психиатрами как высокоэффективный и хорошо переносимый антипсихотик с широким спектром действия, выходящим за рамки официальных показаний.

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

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ. Применение антипсихотиков в реальной клинической практике в России (по результатам программы EPIDEMICUS). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):24–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-24-33

The use of antipsychotics in the real-world clinical practice in Russia (based on the results of the EPIDEMICUS program) Medvedev V.E.

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education,
Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The optimization of antipsychotic therapy is an urgent issue not only in psychiatry, but in healthcare as a whole.

Objective: to analyze the results of the non-interventional EPIDEMICUS epidemiological study of the real-world practice of the use of quetiapine (Seroquel®) during combined treatment and therapy switching in patients with various mental disturbances.

Material and methods. Based on a special questionnaire, an analysis of the prescription of quetiapine and other antipsychotics by psychiatrists in 21 cities of Russia was carried out. The treatment data of 1264 patients aged 43.9 ± 5.2 years were analyzed; the average duration of mental illness at the beginning of the study was 10.5 years.

Results. In most cases, physicians preferred to switch to the quetiapine monotherapy, but in 10% of cases an antipsychotic was also added. According to the doctors, patients with schizophrenia most frequently required a therapy switch (46.3%). In bipolar affective disorder (BAD), one in three patients (30.8%) required therapy switch. For other mental disorders, doctors more frequently added quetiapine to the therapy (23.2%; $p < 0.001$) or switched the previous therapy (12.1%). The significantly more frequent reasons given by doctors for switching from one

neuroleptic to another were the need to intensify antipsychotic effect ($p < 0.001$), to increase sedation ($p < 0.001$) and to improve tolerability ($p < 0.001$). There is no recommended "overlap period" when switching from one medication to another. Changes in the therapy with mood stabilizers and anxiolytics were performed to enhance antipsychotic and sedative effects ($p < 0.001$) and, as a tendency to improve tolerability. The concomitant administration of two or more antipsychotics could be due to both medical error and an attempt to overcome drug resistance.

Conclusion. In the real-world clinical practice of domestic psychiatrists, at least one third of patients taking antipsychotics for various conditions (schizophrenia, bipolar disorder, etc.) require a switch or additional therapy. The reasons for therapy switching can be diagnostic errors, the choice of medication as well as insufficient efficacy or poor tolerability of the antipsychotics. Quetiapine (Seroquel®) is recognized in real-world clinical practice by psychiatrists as a highly effective and well-tolerated antipsychotic with a broad spectrum of activity that goes beyond the official indications.

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

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE. The use of antipsychotics in the real-world clinical practice in Russia (based on the results of the EPIDEMICUS program). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):24–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-24-33

Оптимизация антипсихотической терапии представляет собой актуальную проблему не только психиатрии, но и всей медицины. Антипсихотики являются препаратами первой линии для лечения шизофрении и зачастую используются в качестве моно- и комбинированной терапии биполярного аффективного расстройства (БАР) и некоторых других психических расстройств [1–3].

Основные проблемы при назначении антипсихотиков — недостаточная эффективность и низкая, на уровне 25%, приверженность [1, 4]. Среди возможных причин низкой эффективности и приверженности антипсихотикам — ошибки выбора симптомов-мишеней, дозирования, комбинирования препаратов, а также частое развитие нежелательных эффектов (НЯ), таких как экстрапирамидные расстройства (ЭПР), гиперпролактинемия, чрезмерная седация и др. [1–4]. Все эти факторы обуславливают необходимость постоянного анализа и совершенствования антипсихотического лечения. С этими целями продолжают проводиться срезовые, наблюдательные, метааналитические исследования, направленные на выявление новых потенциальных мишеней для уже существующих антипсихотических препаратов. Одно из недавних исследований проведено на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Российского университета Дружбы народов им. Патриса Лумумбы с целью изучения особенностей применения атипичного антипсихотика второго поколения (АВП) кветиапина (Сероквель®) в реальной амбулаторной клинической практике (программа EPIDEMICUS) [5]. В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о том, что психиатрами кветиапин (Сероквель®) воспринимается как высокоэффективный и хорошо переносимый оригинальный антипсихотик с широким спектром действия, выходящим за рамки его официальных показаний. Опыт отечественных врачей указывает на наличие у препарата, помимо седативного, антипсихотического, антимааниакального и антидепрессивного эффектов, также антинегативных, прокогнитивных, анксиолитических, антирезистентных и стабилизирующих настроение свойств [5]. В то же время в отчет об исследовании не вошли данные анализа причин перевода на кветиапин с других антипсихотиков и возможных комбинаций кветиапина с другими психотропными средствами.

Целью настоящего исследования является анализ результатов неинтервенционной эпидемиологической программы изучения реальной практики применения препара-

та кветиапин (Сероквель®) EPIDEMICUS в аспекте комбинированного лечения и замены терапии у пациентов с различными психическими расстройствами.

Материал и методы. Проводился анализ стандартизированных данных, полученных для исследования психиатрами из 21 города России (Москва, Санкт-Петербург, Видное (МО), Екатеринбург, Иркутск, Йошкар-Ола, Зеленодольск, Королев (МО), Красноярск, Набережные Челны, Нижнекамск, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Саратов, Старый Оскол, Пермь, Тольятти, Чебоксары, Челябинск, Щелково (МО)).

В регистрационной карте помимо основных демографических данных (пол, возраст) фиксировалась следующая информация: текущий верифицированный диагноз (F) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), длительность заболевания (годы, месяцы), выраженность симптомов заболевания по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), текущая психофармакотерапия, первичное назначение кветиапина или перевод с него / добавление к текущей терапии (с ее указанием), причины выбора кветиапина / перевода на кветиапин (Сероквель®).

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Значимость различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Всего в исследование включено 1264 пациента в среднем возрасте $43,9 \pm 5,2$ года: 568 (44,9%) мужчин (средний возраст $42,3 \pm 4,6$ года) и 696 (55,1%) женщин (средний возраст $45,2 \pm 6,1$ года). Средняя длительность психического заболевания на момент начала исследования — $10,5 \pm 0,24$ года. Средняя тяжесть состояния по CGI-S на момент осмотра — $4,75 \pm 1,7$ балла.

В выборке преобладали больные шизофренией — 59,7% ($n=754$) и БАР — 32,5% ($n=411$). Помимо этого, в исследование были включены 99 (7,8%) пациентов с иными диагнозами, которым кветиапин (Сероквель®) назначался вне прямых показаний¹. Распределение диагнозов пациентов согласно рубрикам МКБ-10 представлено в табл. 1.

Результаты. Замена предшествующей терапии на кветиапин (Сероквель®) проводилась в 322 наблюдениях

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

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

Группа диагнозов	Диагноз по МКБ-10	Число пациентов	Доля от числа пациентов с диагнозами этой группы, %	Доля от общего числа пациентов, %
Шизофрения (n=754)	Параноидная (F20.0)	496	65,8	39,2
	Гебефреническая (F20.1)	17	2,3	1,3
	Кататоническая (F20.2)	10	1,3	0,8
	Недифференцированная (F20.3)	17	2,3	1,3
	Постшизофреническая депрессия (F20.4)	21	2,8	1,7
	Остаточная (F20.5)	16	2,1	1,3
	Простой тип (F20.6)	46	6,1	3,4
	Другой тип (F20.8)	73	9,7	5,8
	Неуточненная (F20.9)	58	7,6	4,6
БАР (n=411)	Текущий эпизод гипомании (F31.0)	95	23,1	7,5
	Текущий эпизод мании без психотических симптомов (F31.1)	39	9,5	3,1
	Текущий эпизод мании с психотическими симптомами (F31.2)	57	13,9	4,5
	Текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3)	131	31,9	10,4
	Текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов (F31.4)	—	—	—
	Текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами (F31.5)	18	4,4	1,4
	Текущий эпизод смешанного характера (F31.6)	71	17,3	5,6
Другие (n=99)	Деменция различного генеза (F00–F02)	28	28,3	2,2
	Органическое расстройство личности (F07)	18	18,2	1,4
	Органические непсихотические и психотические расстройства (F06)	36	36,4	2,8
	Шизотипическое расстройство (F21)	2	2	0,16
	Бредовое расстройство (F22)	1	1	0,08
	Депрессивный эпизод (F32)	2	2	0,16
	Рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1)	2	2	0,16
	Острая реакция на стресс / расстройство приспособительных реакций (F43.0, 43.2)	6	6,1	0,47
	Соматоформное/соматизированное расстройство (F45)	4	4	0,32
Всего		1264		100

(25,5%), из них в 32 случаях врачи меняли дженерик на оригинальный препарат кветиапина (Сероквель). Основные причины замены терапии и дозы препаратов представлены в табл. 2.

В изученной выборке наиболее часто замена терапии требовалась у пациентов, принимавших средние и высокие дозы типичных нейролептиков (галоперидол до 30 мг/сут — 38,5%, аминазин до 600 мг/сут — 8,4%, хлорпроксен до 200 мг/сут — 6,5%), а также АВП (рисперидон до 8 мг/сут — 40,7%, оланзапин до 20 мг/сут — 16,1%, арипипразол до 15 мг/сут — 7,5%). При этом значимо более часто в качестве причины для замены хлорпроксена, галоперидола и дженериков кветиапина (на оригинальный Сероквель) врачи указывали необходимость повышения антипсихотического эффекта ($p<0,001$), а для смены арипипразола, оланзапина и трифлуоперазина — усиление седации ($p<0,001$). Следует заметить, что для достижения этих целей врачи прибегали к назначению кветиапина в максимальных дозах — до 800 мг/сут.

Необходимость улучшения переносимости терапии чаще возникала на фоне лечения галоперидолом и рисперидоном ($p<0,001$). ЭПР и гиперпролактинемия ассоциировались с приемом галоперидола, рисперидона и оланзапина ($p<0,001$).

Изменение терапии стабилизаторами настроения и анксиолитиками проводилось с целью повышения антипсихотического и седативного эффектов ($p<0,001$) и, на уровне тенденции, — для улучшения переносимости.

В 127 наблюдениях (10%) врачи добавляли кветиапин (Сероквель) к текущей психотерапии (табл. 3).

Сравнение приверженности начальной терапии проводилось дифференцированно и для трех подгрупп пациентов: с шизофренией, БАР и другими психическими расстройствами (табл. 4).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Предшествующая терапия, причины ее замены кветиапином и его дозы у 322 пациентов
Table 2. Previous therapy, reasons for switching to quetiapine and its dosage in 322 patients

Предшествующая терапия			Причины замены, %					Доза кветиапина, мг
препарат (МНН)	доза, мг	доля замен, %	необходимость повышения антипсихотического эффекта	потребность в большей седации	улучшение переносимости	ЭПР	пролактинемия	
Антипсихотики								
Алимемазин	10–25	0,9	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	50
Аминазин	50–600	8,4	1,6	4,7	4,3	5,0	3,7	200–600
Амисульприд	400	0,9	0,6	-	0,6	0,9	0,9	400
Арипипразол	10–15	7,5	2,2	5,9	1,9	2,8	2,5	50–400
Галоперидол	1–30	38,5	23,3	11,2	26,1	12,4	14,9	25–800
Зипразидон	6	0,3	—	—	0,3	0,3	0,3	300
Зуклопентиксол	10	0,6	0,6	0,3	0,3	—	—	300
Карипразин	Н. д.	0,3	0,3	0,3	0,3	—	—	Н. д.
Кветиапин (дженерик)	50–400	9,9	5,0	5,0	3,1	4,0	4,7	50–400
Клозапин	100–400	3,4	0,9	—	—	0,3	0,3	400
Луразидон	Н. д.	0,3	0,3	0,3	0,3	—	—	Н. д.
Оланзапин	5–20	16,1	4,7	9,9	6,2	5,3	5,6	100–600
Рisperидон	2–8	40,7	20,8	21,7	24,5	7,8	8,4	100–800
Сульпирид	100	0,6	—	—	0,3	0,3	—	Н. д.
Тиоридазин	10–15	1,5	—	0,6	—	—	—	25
Трифлуоперазин	10–30	4,0	2,5	3,7	3,7	0,3	0,3	300–600
Флупентиксол	10	0,6	0,6	—	—	—	—	300
Флуфеназин	25	1,2	0,6	0,9	0,6	—	—	400
Хлорпротиксен	50–200	6,5	4,0	4,0	3,1	3,4	2,5	50–200
Стабилизаторы настроения								
Вальпроат	1000–1500	3,7	2,5	2,8	—	—	—	200–400
Габапентин	300	0,6	0,3	0,6	0,3	—	—	400–600
Карбамазепин	400	0,9	0,6	0,6	—	—	—	100–600
Ламотриджин	100–200	1,9	0,6	0,9	0,3	—	—	100–600
Литий	900	1,2	0,9	0,9	0,6	—	—	400
Антидепрессанты								
Амитриптилин	150–200	2,8	1,6	1,6	—	—	—	25–600
Венлафаксин	150	0,3	—	—	—	—	—	50
Кломипрамин	75–150	0,6	—	—	—	—	—	25–50
Пароксетин	20–400	0,6	—	—	—	—	—	Н. д.
Сертралин	100	0,3	—	—	0,3	—	—	300
Флуоксетин	40	1,9	—	—	—	—	—	50

Предшествующая терапия			Причины замены, %					Доза кветиапина, мг
препарат (МНН)	доза, мг	доля замен, %	необходимость повышения антипсихотического эффекта	потребность в большей седации	улучшение переносимости	ЭПР	пролактинемия	
Анксиолитик								
Бромдигидрохлор- фенилбензодиазепин	1	1,6	1,6	1,6	—	—	—	400
Всего		25,5*	75,5*	77,6*	77,0*			

Примечания. *Отдельным пациентам на кветиапин заменялись несколько препаратов. Н. д. — нет данных.

Наиболее часто в изменении терапии нуждались пациенты с шизофренией (46,3%), принимавшие рисперидон (15%) и галоперидол (13%). Замена терапии была предпочтительнее, чем добавление к АВП кветиапина (30,2% против 16,0% соответственно) для усиления седации (67,3%) и улучшения переносимости (70,5%).

Таблица 3. *Препараты комбинированной с кветиапином терапии и их дозы у 127 пациентов*

Table 3. *Medications used in combination therapy with quetiapine and their dosage in 127 patients*

препарат (МНН)	Предшествующая терапия		Доза назначенного кветиапина
	частота присоединения, %	доза, мг	
Антипсихотики			
Аминазин	1,6	50–600	200–600
Амисульприд	2,4	400	400
Арипипразол	3,1	10–15	50–400
Галоперидол	0,8	1–30	25–800
Клозапин	3,1	100–400	400
Оланзапин	12,6	5–20	100–600
Рisperидон	7,9	2–8	100–800
Хлорпротиксен	0,8	50–200	50–200
Стабилизаторы настроения			
Карбамазепин	1,6	400	100–600
Ламотриджин	0,8	100–200	100–600
Антидепрессанты			
Амитриптилин	7,1	150–200	25–600
Венлафаксин	0,8	150	50

Примечание. Отдельным пациентам на кветиапин (Сероквель) заменяли несколько препаратов.

При БАР коррекция лечения требовалась каждому третьему больному (30,8%). Замена терапии для повышения антипсихотического (30,7%) и седативного (33,1%) эффектов осуществлялась в 18,2% случаев, при этом значимо чаще — на фоне приема оланзапина и галоперидола (6,1 и 3,9% соответственно; $p < 0,001$).

При иных психических расстройствах врачи чаще добавляли кветиапин (23,2%; $p < 0,001$) к предшествующей терапии или заменяли ее (12,1%) для большей седации (16,7%), преимущественно в случаях приема галоперидола (10,1%) или тиоридазина (5%).

Тактика назначения кветиапина (Сероквель) в подгруппах заметно различалась (табл. 5).

Частота замены терапии или присоединения кветиапина к текущей психофармакотерапии вследствие различных причин и при различных психических заболеваниях представлена в табл. 6.

Психопатологические синдромы, при которых проводилось изменение терапии в форме замены или присоединения кветиапина (Сероквель), представлены в табл. 7. Кветиапин назначался для купирования кататонической (1,7%), гебефренической (2,9%) и негативной (8,8%) симптоматики при БАР, не характерной для данного заболевания.

Во всех подгруппах больных, несмотря на широкий спектр гетерогенной психопатологической симптоматики, кветиапин (Сероквель) назначался преимущественно в качестве первичной или возобновленной после перерыва монотерапии ($n=815$; 64,5%). При этом при БАР и психической патологии иного генеза (БАР — 69,4%, другие диагнозы — 64,7%) монотерапия кветиапином (Сероквель) применялась значимо чаще, чем при шизофрении (53,8%; $p < 0,005$). В то же время именно при шизофрении кветиапин (Сероквель) значимо чаще (30,2%; $p < 0,005$) использовался в качестве адъювантного средства.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что замена хлорпротиксена, галоперидола и дженериков кветиапина на оригинальный Сероквель часто была вызвана необходимостью повышения антипсихотического эффекта, замена арипипразола, оланзапина и трифлуоперазина — усилением седации. Для достижения этих целей врачи прибегали к назначению кветиапина в максимальных дозах — до 800 мг/сут.

В целом, обнаруженные причины изменения терапии и перевода пациента на АВП соответствуют таковым в об-

Таблица 4. Частота изменения терапии при различных психических заболеваниях, %

Table 4. Frequency of treatment changes in various mental illnesses, %

Препараты (МНН)	Диагноз			всего (n=1264)
	шизофрения (n=754)	БАР (n=411)	другие психические расстройства (n=99)	
Антипсихотики				
Алимемазин	0,1	0,2	1,0	0,2
Аминазин	1,7	2,4	4,0	2,1
Амисульприд	0,4	—	—	0,2
Арипипразол	2,1	1,7	1,0	1,9
Галоперидол	13,0	3,9	10,1	9,8
Зипразидон	—	0,2	—	0,08
Зуклопентиксол	0,2	—	2,0	0,3
Карипразин	—	0,2	—	0,08
Кветиапин (джереник)	2,5	3,2	—	2,5
Клозапин	1,5	—	—	0,9
Луразидон	—	0,2	—	0,08
Оланзапин	3,2	6,1	3,0	4,1
Рisperидон	15,0	3,4	4,0	10,4
Супиприд	0,2	—	—	0,16
Тиоридазин	—	—	5,0	0,4
Трифлуоперазин	1,3	0,5	1,0	1,0
Флупентиксол	0,5	—	—	0,3
Флуфеназин	0,5	—	—	0,3
Хлорпротиксен	2,7	0,2	—	1,7
Стабилизаторы настроения				
Вальпроат	0,8	1,5	—	0,9
Габапентин	—	0,5	—	0,16
Карбамазепин	—	0,7	—	0,2
Ламотриджин	—	1,5	—	0,5
Литий	—	1,0	—	0,3
Антидепрессанты				
Амитриптилин	—	2,2	—	0,7
Венлафаксин	—	—	1,0	0,08
Кломипрамин	—	—	4,0	0,3
Пароксетин	—	—	2,0	0,16
Сертралин	—	—	1,0	0,08
Флуоксетин	0,4	—	3,0	0,5
Анксиолитик				
Бромдигидрохлор- фенилбензодиазепин	—	1,2	—	0,4

шей мировой практике. Замена типичных антипсихотиков на атипичные при шизофрении оправдана в случаях неудовлетворительной эффективности (отсутствие или недостаточная редукция позитивных симптомов) и/или безопасности традиционных антипсихотиков, остаточных негативных расстройств (как первичных, так и вторичных) и когнитивных нарушений, частых обострений состояния у стационарных больных или амбулаторных пациентов с хорошей социальной адаптацией и комплаенсом, необходимости минимизировать риск развития неврологических НЯ у пациентов особых возрастных групп (подростки, пожилые), проблемного комплаенса [6–9].

Учитывая возможность развития синдрома отмены, для перехода с любого классического антипсихотика на атипичный в большинстве случаев рекомендована постепенная градуированная отмена антипсихотических препаратов с периодом «наложения» между существующей и назначаемой терапией [9], сопровождающаяся оценкой стабильности психического и соматического состояния больных, дозы и типа предшествующего антипсихотика, амбулаторного или стационарного характера наблюдения пациента. Различия в рекомендациях касаются преимущественно длительности периода «наложения», отсутствовавшего в анализируемом исследовании.

Большинство психиатров затруднились четко указать причины замены малыми дозами кветиапина предшествующей антидепрессивной терапии тимолептиками с разными механизмами действия. Возможно, речь идет об изменении психического статуса больных с развитием неаффективной симптоматики или об изменении мнения врача по поводу генеза психопатологических расстройств.

В большинстве случаев врачи предпочитали заменять предшествующее лечение монотерапией кветиапином, однако в 10% наблюдений антипсихотик добавлялся к ней. Во всех случаях в качестве причины присоединения кветиапина врачи указывали необходимость повышения эффективности лечения.

Сочетанное назначение двух и более антипсихотиков одновремен-

но, установленное в исследовании (кветиапином дополняя терапию оланзапином, рисперидоном, арипипразолом и клозапином), может быть обусловлено как врачебной ошибкой, так и попыткой преодоления лекарственной резистентности согласно современным подходам по применению нейролептиков и клиническим рекомендациям [8–11]. В ряде исследований сообщается о целесообразности для преодоления резистентности комбинированного использования антипсихотиков с различными профилями рецепторной активности (в том числе классических с атипичными) [12, 13]. Например, в исследованиях демонстрируется высокая эффективность сочетания оланзапина и амисульприда с клозапином [1, 12–14] или карипразином [15–18] при рефрактерных формах шизофрении. Назначение докторами кветиапина для преодоления резистентности, возможно, опирается на их предшествующий клинический опыт и открывает новые терапевтические возможности Сероквеля, но требует дальнейшего целенаправленного изучения.

В редких случаях кветиапин добавлялся к средним дозам карбамазепина и ламотриджина. Обоснованность такого назначения, вероятно, связана с индивидуальной непереносимостью средних доз стабилизаторов настроения или их недостаточной эффективностью в отношении психопатологической симптоматики.

Добавление кветиапина к антидепрессантам из группы трициклических антидепрессантов и селективных инги-

биторов обратного захвата серотонина и норадреналина, назначенным в средневысоких дозах, указывает на тяжесть состояния больных.

Наиболее часто в изменении терапии нуждались пациенты с шизофренией, принимавшие рисперидон и галоперидол. При БАР коррекция лечения требовалась каждому третьему больному. При других психических расстройствах кветиапин добавлялся к предшествующей терапии или заменял ее для большей седации, преимущественно в случаях приема галоперидола или тиоридазина.

В целом, полученные данные соотносятся с описаниями профилей активности и переносимости галоперидола, рисперидона, оланзапина, кветиапина и тиоридазина [9, 12, 19–21]. Тактику смены антипсихотической терапии при шизофрении и БАР также следует признать правильной и более предпочтительной, чем комбинирование нескольких нейролептиков со сходными механизмами действия (например, оланзапина и кветиапина). В то же время необходимо провести анализ причин неудовлетворенности врачей предшествующей терапией, ведь замена препаратов могла происходить не только из-за недостаточной их эффективности и/или непереносимости, но и из-за ошибочного исходного диагноза или неверного выбора лекарственного средства. На подобные причины снижения приверженности терапии указывают в своих работах некоторые исследователи [9, 12]. В этом аспекте в анализируемой программе обращает на себя внимание

назначение врачами кветиапина для купирования кататонической, гебефренической и негативной симптоматики при БАР, не характерной для данного заболевания, а также данные о замене на кветиапин антидепрессантов, транквилизаторов и «малых нейролептиков», не обладающих значимой антинегативной, нормотимической и антипсихотической активностью.

Повышение точности выбора препарата в лечении психических расстройств особенно необходимо для снижения рисков ее отмены, приводящей хоть и к транзиторному, но клинически заметному (вплоть до рецидивирования психоза) ухудшению самочувствия пациентов, снижению комплаенса и приверженности терапии [1, 6, 22]. По данным длительных когортных исследований, в таких случаях вероятность развития рецидива возрастает в пять раз по сравнению с пациентами, принимающими постоянную терапию [1, 9, 22].

Хорошо известно, что прекращение приема терапии приводит к существенному удорожанию лечения шизофрении. До 40% ежегодных затрат на повторные госпитализации пациентов приходится на госпитализации, вызванные отсутствием компла-

Таблица 5. *Тактика изменения терапии (назначения кветиапина) при различных психических заболеваниях, n (%)*

Table 5. *Tactics of therapy changing (quetiapine prescription) in various mental conditions, n (%)*

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

Таблица 6. *Частота замены терапии или присоединения кветиапина к текущей психофармакотерапии при различных психических заболеваниях, %*

Table 6. *Frequency of switching or adding quetiapine to current psychopharmacotherapy for different mental illnesses, %*

Причины	Диагноз			всего* (n=449)
	шизофрения (n=287)	БАР (n=127)	другие психические расстройства (n=35)	
Повышение антипсихотического эффекта	61,9	30,7	4,8	57,2
Необходимость более выраженного седативного действия	67,3	33,1	16,7	63,3
Улучшение переносимости	70,5	8,7	4,8	57,7

Примечание. *Для одного пациента могло быть указано несколько причин.

енса [23]. Результаты многих фармакоэкономических исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на большие прямые затраты, связанные со стоимостью атипичных антипсихотиков, общая стоимость терапии шизофрении препаратами этой группы ниже, чем типичными нейролептиками, главным образом, за счет уменьшения на 20–30% числа дней госпитализации [24, 25], а также повышения приверженности терапии.

Следует отметить, что во всех подгруппах больных, несмотря на широкий спектр гетерогенной психопатологической симптоматики, кветиапин (Сероквель) назначался преимущественно в качестве первичной или возобновленной после перерыва монотерапии.

В исследовании назначение кветиапина (Сероквель) врачами-психиатрами в России проводилось не только по официальным показаниям (шизофрения, мания и депрессия при БАР), но и при сходных по клиническим проявлениям психопатологических расстройствах иной нозологии: деменциях, органических и аффективных (депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство), а также психогенно спровоцированных расстройствах. По всей видимости, выбор в пользу назначения препарата делали на основании собственного клинического опыта и/или данных пострегистрационных исследований [26–28].

Можно предположить, что столь частое назначение кветиапина в качестве монотерапии полиморфной психопатологической симптоматики различного генеза соответствует данным метаанализов и научных обзоров о широком спектре эффективности препарата [9, 18, 19, 29] и базируется на уверенности врачей в высокой антипсихотической активности (76,1%) препарата, в наличии выраженных седативных свойств (81%) и низкой вероятности развития ЭПР (81%) и гиперпролактинемии (55,5%). В сравнительных исследованиях указывается на лучшую переносимость кветиапина в сравнении с типичными антипсихотиками. Так, С. Link и соавт. [30] находят, что кветиапин, в сравнении с хлорпромазином, реже вызывает сомноленицию (14% против 19% соответственно), инсомнию (10% против 16%) и не снижает уровень артериального давления (18% наблюдений при приеме хлорпромазина). По данным L.A. Arvanitis и соавт. [31], частота ЭПР при применении кветиапина составляет 4–8%, а на фоне приема галоперидола — 37%. R.S. McIntyre и соавт. [32] сообщают, что ЭПР на-

блюдаются у 12,7% больных, получающих кветиапин, против 59,6% больных, принимающих галоперидол ($p<0,0001$). В исследованиях, выполненных С. Link и соавт. [30], а также С. Arango и J.Bobes [33], ЭПР, включая острые дистонические реакции и паркинсонизм, не регистрируются вовсе.

Заключение. Исходя из полученных данных, следует заключить, что в реальной клинической практике отечественных психиатров замена или аугментация терапии требуется не менее чем трети пациентов, принимающих антипсихотики в связи с различными заболеваниями (шизофрения, БАР и др.). Причиной изменения терапии могут являться как ошибки диагностики, выбора препарата, так и недостаточная эффективность или плохая переносимость антипсихотиков.

Таблица 7.

Table 7.

Частота замены терапии или присоединения кветиапина к применяемой терапии при различных психопатологических синдромах, %
Frequency of therapy switching or adding quetiapine to current therapy in various psychopathological syndromes, %

Синдром	Диагноз			
	шизофрения (n=310)	БАР (n=86)	другое (n=31)	всего* (n=427)
Галлюцинаторный	61,0	5,8	—	45,4
Бредовой	75,8	9,3	—	56,9
Кататонический	5,2	—	—	3,7
Гебефренический	1,9	3,5	6,5	2,6
Депрессивный	23,2	43,0	41,9	28,6
Гипо/маниакальный	11,3	58,1	—	19,9
Смешанный	13,5	32,6	6,5	16,9
Негативные расстройства	31,9	11,6	—	25,5
Апатический	13,9	20,9	—	14,3
Ангедонический	14,2	9,3	—	12,2
Абулический	13,5	9,3	—	11,7
Тревожно-фобический	19,0	47,7	35,5	26,0
Панические атаки	4,2	17,4	9,7	7,3
Обсессивно-компульсивный	3,5	12,8	—	5,2
Сенестопатический	3,2	—	—	2,3
Соматизированный (конверсионный, соматоформный)	2,9	2,3	—	2,6
Ипохондрический	3,2	3,5	25,8	4,9
Когнитивные нарушения	12,9	14,0	22,6	13,8
Инсомния	27,1	61,6	61,3	36,5
Расстройства аппетита и приема пищи	7,7	25,6	22,6	12,4

Примечание. *У каждого пациента врачи выделяли более одного психопатологического синдрома.

Кветиапин (Сероквель) в реальной клинической практике воспринимается психиатрами как высокоэффективный и хорошо переносимый антипсихотик с широким спектром действия, выходящим за рамки официальных показаний. Практический опыт отечественных врачей указывает на наличие у препарата, помимо седативного, антипсихоти-

ческого, антиманиакального и антидепрессивного эффектов, а также антинегативных, прокогнитивных, анксиолитических и стабилизирующих настроение свойств. Требуют подтверждения в реальной клинической практике и в рандомизированных исследованиях представления врачей об антитрезивных свойствах кветиапина (Сероквель).

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

- Медведев ВЭ. Шизофрения и современная антипсихотическая терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2025. 340 с. ISBN 978-5-907849-00-6 [Medvedev VE. Schizophrenia and modern antipsychotic therapy. Moscow: MEDpress-inform; 2025. 340 p. ISBN 978-5-907849-00-6 (In Russ.)].
- Мосолов СН. Достижения, проблемы и перспективы фармакотерапии психических расстройств. В сб.: Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества. Т. 1. Москва: КДУ; 2019. С. 21-32. [Mosolov SN, Tsukarzi EE, Capiletti SG. Antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: from scientific data to clinical recommendations. In: Mosolov SN, editor. Biological methods of therapy of mental disorders. Evidence-based medicine — for clinical practice. Moscow; 2012. P. 11-61 (In Russ.)].
- Шмуклер АБ. Комплексная помощь пациентам с впервые возникшим психотическим состоянием. В сб.: Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: Научно-практическая конференция. Москва, 30 октября 2017. Москва: КДУ; 2018. С. 273-85. [Shmukler AB. Comprehensive care for patients with newly developed psychotic state. In: Mental health of man and society. Actual interdisciplinary problems: Scientific and practical conference. Moscow, October 30, 2017. Moscow: KDU; 2018. P. 273-85 (In Russ.)].
- Цыганков БД, Агасарян ЭТ. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(9):64-70. [Tsygankov BD, Agasaryan ET. Analysis of the effectiveness and safety of modern and classical antipsychotic drugs. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2006;(9):83-6 (In Russ.)].
- Медведев ВЭ, Кузнецова ИГ. Неинтервенционная эпидемиологическая программа изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель®) у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (EPIDEMICUS). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):18-26. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-18-26 [Medvedev VE, Kuznetsova IG. Non-interventional epidemiological program for investigating the real-life practice of using quetiapine (Seroquel®) in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder (EPIDEMICUS). Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):18-26. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-18-26 (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Возможность и оправданность перевода на атипичные антипсихотики больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013;(5):23-8. [Medvedev VE. Possibility and justification of transferring patients with schizophrenia to atypical antipsychotics. Psikihiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2013;(5):23-8 (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023;(5):29-42. [Medvedev VE. Complex therapy of schizophrenia: problems and solutions. Psikihiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2023;(5):29-42 (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Биполярное аффективное расстройство» (утверждены Минздравом России). 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 [Clinical guidelines “Bipolar affective disorder” (approved by the Russian Ministry of Health). 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (In Russ.)].
- Stahl S. Antipsychotics and Mood Stabilizers: Stahl's Essential Psychopharmacology. Essential Psychopharmacology Series. 3rd ed. Cambridge University Press; 2008. 248 p. ISBN-10: 0521714133
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ, Капилетти СГ. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В кн.: Мосолов СН, редактор. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. Москва; 2012. С. 11-61. [Mosolov SN, Tsukarzi EE, Capiletti SG. Antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: from scientific data to clinical recommendations. In: Mosolov SN, editor. Biological methods of therapy of mental disorders. Evidence-based medicine — for clinical practice. Moscow; 2012. P. 11-61 (In Russ.)].
- Хасан А, Фалкай П, Воброк Т и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Современная терапия психических расстройств. 2013;(1):3-40. [Hasan A, Falkai P, Vobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Therapy of Schizophrenia. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders. 2013;(1):3-40 (In Russ.)].
- Данилов ДС. Индивидуальный выбор современной психофармакотерапии шизофрении (основные принципы, обсуждение результатов клинических исследований и некоторые практические рекомендации). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008;(6):50-7. [Danilov DS. Individual choice of modern psychopharmacotherapy of schizophrenia (basic principles, discussion of clinical research results and some practical recommendations). Psikihiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2008;(6):50-7 (In Russ.)].
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jun;60(6):553-64. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.553
- Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE, et al. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). Schizophr Res. 2008 Jul;102(1-3):108-15. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.024. Epub 2008 May 20.
- Абритапин ЕЮ, Медведев ВЭ, Морозов ПВ. Опыт применения карипразина в стационарной и амбулаторной психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020;(6):25-30. [Abritalin EE, Medvedev VE, Morozov PV. Experience of using cariprazine in inpatient and outpatient psychiatric practice. Psikihiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2020;(6):25-30 (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Карипразин — новый антипсихотик для лечения шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2019;(2):22-9. doi: 10.21265/PSYPH.2019.59.55.004 [Medvedev VE. Cariprazine — a new antipsychotic for the treatment of schizophrenia. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders. 2019;(2):22-9. doi: 10.21265/PSYPH.2019.59.55.004 (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2022;(3):51-7. doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006

[Medvedev VE. Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(3):51-7. doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006 (In Russ.)].

18. Медведев ВЭ. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами (учебно-методическое пособие). Москва: ОАО «Контин-Принт»; 2014. 72 с. [Medvedev VE. Treatment of schizophrenia with modern atypical antipsychotic drugs (study guide). Moscow: Konti-Print; 2014. 72 p. (In Russ.)].

19. Медведев ВЭ. Место кветиапина в терапии психических расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(2):47-53. [Medvedev VE. The place of quetiapine in the therapy of mental disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;(2):47-53 (In Russ.)].

20. Медведев ВЭ. Оланзапин в психиатрической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(5):10-5. [Medvedev VE. Olanzapine in psychiatric practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;(5):10-5 (In Russ.)].

21. Медведев ВЭ. Предикторы приверженности терапии рисперидоном и оланзапином у пожилых больных шизофренией: открытое исследование длительностью 3,5 года (реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(6):53-5. [Medvedev VE. Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 3.5 years duration (abstract). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;(6):53-5 (In Russ.)].

22. Мосолов СН, Алфимов ПВ. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(1):2-9. [Mosolov S, Alfimov P. Dopamine D-3 receptors role in modern antipsychotic drugs mecha-

nism. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;(1):2-9 (In Russ.)].

23. Ritchie CW, Harrigan S, Mastwyk M, et al. Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 3(1/2) years duration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Apr;25(4):411-8. doi: 10.1002/gps.2354

24. Любов ЕБ, Чапурин СА, Чурилин ЮЮ. Фармакоэкономическая модель антирецидивного лечения Сероквелом, Рисполептом и Зипрексой пациентов в первом эпизоде шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;(4):193-8. [Lyubov EB, Chapurin SA, Churilin YuYu. Pharmacoeconomic model of anti-relapse treatment with Seroquel, Risperidone and Zyprexa in patients with the first episode of schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2005;(4):193-8 (In Russ.)].

25. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*. 2011 Aug;168(8):800-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081191. Epub 2011 Apr 15.

26. Аведисова АС, Спасова СА, Файзуллоев АФ. Опыт применения Сероквеля у больных вялотекущей шизофренией с преобладанием тревожных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003;(Прил. 2):11-3. [Avedisova AS, Spasova SA, Faizullov AF. Experience of using Seroquel in patients with sluggish schizophrenia with a predominance of anxiety disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003;(Suppl. 2):11-3 (In Russ.)].

27. Бурлаков АВ, Дробизhev МЮ. К проблеме лечения шизофрении, протекающей с сенестопатическими расстройствами (опыт применения Сероквеля). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003;(Прил. 2):8-10 [Burlakov AV, Drobizhev MYu. On the problem of treating schizophrenia occurring with sen-

esto-hypochondriacal disorders (experience with Seroquel). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003;(Suppl. 2):8-10 (In Russ.)].

28. Петрова НН. К вопросу о терапии биполярного аффективного расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(1-2):80-6. doi: 10.17116/jnevro202212201280 [Petrova NN. On the treatment of bipolar affective disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-2):80-6. doi: 10.17116/jnevro202212201280 (In Russ.)].

29. Калинин ВВ. Сероквел — атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(5):181-4. [Kalinin VV. Seroquel — an atypical neuroleptic: features of the psychotropic effect and indications. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2001;3(5):181-4 (In Russ.)].

30. Link C, Arvanitis L, Miller B, et al. A multicentre, placebo-controlled, double-blind evaluation of Seroquel in hospitalised patients with acute exacerbation of chronic and subchronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharm*. 1994;4(3 Spec Iss):385-6.

31. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):233-46. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00190-x

32. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania — a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Oct;15(5):573-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.02.006. Epub 2005 Apr 18.

33. Arango C, Bobs J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):619-26. doi: 10.1185/030079904125003430

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

29.09.2024 / 25.12.2024 / 26.12.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НоваМедика». 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 NovaMedica. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Эмоциональные нарушения у пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга



Шетова И.М.^{1,2}, Шатохин Т.А.^{1,2,3}, Лукьянчиков В.А.^{1,2,3},

Яковлев А.А.⁴, Пирадов М.А.¹, Крылов В.В.^{1,2,3}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴лаборатория функциональной биохимии нервной системы ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское ш., 80; ²Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3; ³Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5А

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние — один из самых тяжелых типов церебральных инсультов, сопровождающийся высокими показателями летальности и инвалидности. Ресоциализации пациентов, оперированных по поводу аневризм головного мозга, наряду с формированием функционального и когнитивного дефицита, препятствует развитие эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии), снижающих качество жизни и усугубляющих когнитивные нарушения.

Цель исследования — изучить распространенность эмоциональных расстройств в отдаленном периоде хирургического лечения церебральных аневризм (ЦА).

Материал и методы. Проведен анализ распространенности и выраженности эмоциональных нарушений в отдаленном периоде хирургического лечения ЦА в среднем через 3,5 года после операции. Двести один пациент был прооперирован после разрыва ЦА, 110 — по поводу неразорвавшейся аневризмы. При поступлении в стационар для хирургического лечения пациентам выполняли клинико-диагностическое обследование с целью подтверждения диагноза и определения объема, сроков и вида вмешательства. В отдаленном периоде проводили оценку степени ограничения самообслуживания и функциональной дееспособности (с использованием индекса Бартел и Модифицированной шкалы Рэнкина), когнитивных функций (с помощью МоСА-теста) и эмоциональной сферы (с использованием шкалы HADS).

Результаты. В отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга субклинически и клинически значимая тревога установлена у 110 (36,3%) пациентов, депрессия — у 117 (38,6%). Выраженность тревожно-депрессивных расстройств со временем не снижалась. Средний балл по шкале тревоги HADS в течение первого года после перенесенной операции составил $5,9 \pm 2,8$; спустя 5 лет и более — $6,1 \pm 3,4$. Средний балл по шкале депрессии у пациентов, тестированных в течение 1 года после перенесенного хирургического вмешательства, составил $7,3 \pm 3,3$; спустя 5 лет и более — $6,7 \pm 3,5$. Выявлена связь между выраженностью сосудистого спазма и тревожными расстройствами в отдаленном периоде: у пациентов с нормальной линейной скоростью кровотока симптомы тревоги преобладали по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован сосудистый спазм ($p=0,03$). Состояние пациентов при выписке из стационара также было ассоциировано с выраженностью симптомов тревоги в отдаленном периоде: по мере увеличения балла по Шкале исходов Глазго (ШИГ) увеличивалась выраженность тревожных расстройств. Статистически значимая связь установлена между группами пациентов с оценкой по ШИГ, соответствовавшей 3 и 5 баллам ($p=0,016$). Установлено значимое преобладание тревожных и депрессивных расстройств у пациентов женского пола в отдаленном периоде хирургического лечения ($p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно).

Заключение. Эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу аневризм головного мозга, сохраняются в течение длительного времени. Тревожные расстройства преобладают у пациентов без выраженных неврологических расстройств на период госпитализации. Расстройства как тревожного, так и депрессивного спектра преобладают у пациентов женского пола. Персистирование эмоциональных нарушений в течение длительного времени после выключения аневризмы из кровотока диктует необходимость их коррекции с целью социальной адаптации пациента.

Ключевые слова: аневризма головного мозга; субарахноидальное кровоизлияние; хирургическое лечение; эмоциональные нарушения; тревога; депрессия.

Контакты: Ирма Мухамедовна Шетова; shetova@gmail.com

Для ссылки: Шетова ИМ, Шатохин ТА, Лукьянчиков ВА, Яковлев АА, Пирадов МА, Крылов ВВ. Эмоциональные нарушения у пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-34-40

Emotional disturbances in patients in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysmsShetova I.M.^{1,2}, Shatokhin T.A.^{1,2,3}, Luk'yanchikov V.A.^{1,2,3}, Yakovlev A.A.⁴, Piradov M.A.¹, Krylov V.V.^{1,2,3}¹Research Center of Neurology, Moscow; ²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow;³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴5A, Butlerova St., Moscow 117485, Russia

Aneurysmal subarachnoid haemorrhage is one of the most severe forms of cerebral stroke, associated with a high mortality and disability rate. Development of emotional disorders (anxiety and depression), as well as functional and cognitive deficits, interfere with resocialisation of patients who have undergone surgery for a cerebral aneurysm, and impair quality of life and exacerbate cognitive impairment.

Objective: to investigate the prevalence of emotional disturbances in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms (CA).

Material and methods. The prevalence and severity of emotional disturbances in the remote postoperative period after surgical treatment of CA was analysed, mean time after surgery was 3.5 years. Two hundred and one patients underwent surgery for a CA rupture, 110 for a non-ruptured aneurysm. On admission to hospital for surgical treatment, patients underwent a clinical and diagnostic examination to confirm the diagnosis and determine the extent, timing and type of intervention. In the remote postoperative period, the degree of limitation of self-care and functional capacity (using the Barthel Index and the modified Rankin Scale), cognitive functioning (using the MoCA test) and emotional domain (using the HADS scale) were assessed.

Results. In the remote postoperative period following surgical treatment of CA, subclinical and clinically significant anxiety was found in 110 (36.3%) patients and depression – in 117 (38.6%). The severity of anxiety and depressive disorders did not decrease over time. The mean score on the HADS anxiety scale during the first year after surgery was 5.9 ± 2.8 ; after 5 years and more – 6.1 ± 3.4 . The mean score on the depression scale in patients tested within 1 year after surgery was 7.3 ± 3.3 ; after 5 years and more – 6.7 ± 3.5 . A correlation was found between the severity of vasospasm and anxiety disorders in the remote postoperative period: anxiety symptoms predominated in patients with normal linear blood flow velocity compared to patients diagnosed with vasospasm ($p=0.03$). The condition of patients at hospital discharge was also associated with the severity of anxiety symptoms in the remote postoperative period: as the Glasgow Outcome Scale (GOS) score increased, so did the severity of anxiety disorders. A statistically significant correlation was found between the groups of patients with a GOS score of 3 and 5 points ($p=0.016$). A significant predominance of anxiety and depressive disturbances was found in female patients in the remote postoperative phase of surgical treatment ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Conclusion. Emotional disturbances in patients who underwent surgery for CA persist for a long time, with anxiety disorders predominating in patients without overt neurological disorders during hospitalization. Both anxiety disorders and depressive disorders occur most frequently in female patients. The persistence of emotional disturbances over a long period of time after the exclusion of the aneurysm from the circulation shows the need for their correction in terms of patient's social adaptation.

Keywords: cerebral aneurysm; subarachnoid hemorrhage; surgical treatment; emotional disturbances; anxiety; depression.

Contact: Irma Mukhamedovna Shetova; shetova@gmail.com

For reference: Shetova IM, Shatokhin TA, Luk'yanchikov VA, Yakovlev AA, Piradov MA, Krylov VV. Emotional disturbances in patients in the remotepostoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-34-40

За последние два десятилетия показатели выживаемости при субарахноидальном кровоизлиянии (САК) значительно повысились [1–5], однако полной функциональной независимости в отдаленном периоде заболевания (6 мес и более) достигают только 60% выживших; к прежней работе возвращаются 34% [6].

Основными факторами, препятствующими возвращению пациента, перенесшего САК, к активной жизнедеятельности, являются снижение функциональной дееспособности и самообслуживания вследствие двигательного дефицита и когнитивных нарушений (КН) [7–11].

Как правило, исследователи не уделяют должного внимания распространенности эмоциональных расстройств в отдаленном периоде хирургии аневризм головного мозга, однако, в соответствии с результатами ряда исследований, одним из независимых факторов риска потери трудоспособности после перенесенного САК являются именно постморбидные эмоциональные расстройства (тревога и депрессия), частота развития которых, по данным

этих исследований, составляет от 15 до 50% спустя 4–7 лет после перенесенного САК [12–14].

Согласно данным литературы, предиктором развития эмоциональных расстройств является ряд не связанных между собой факторов, к которым относят: женский пол, наличие преморбидной депрессии, употребление психоактивных веществ и препаратов, сопутствующие КН, наличие очагового неврологического дефицита [13, 15]. Однако убедительной связи депрессии и тревоги с методикой и сроками лечения САК выявлено не было [16].

Регулярное нейropsychологическое обследование пациента и коррекция (в том числе медикаментозная) выявленных эмоциональных расстройств способны улучшить долгосрочный прогноз после хирургического вмешательства по поводу аневризматического САК: по данным международных исследований, своевременное выявление и лечение постинсультной депрессии и КН может продлить жизнь пациента на 10 лет [17].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность эмоциональных расстройств в отдаленном периоде хирургического лечения церебральных аневризм (ЦА).

Материал и методы. В основу работы положены результаты обследования 311 пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга, оперированных на четырех клинических базах г. Москвы.

Средний возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил 48,5 года (от 25 до 82 лет; медиана — 49 лет). В исследование вошло 211 женщин и 100 мужчин. Хирургическое вмешательство после разрыва аневризмы головного мозга выполнено 201 пациенту; 110 пациентов прооперированы по поводу неразрывавшейся аневризмы. У 242 пациентов аневризмы выключены из кровотока микрохирургическим методом; 69 больным выполнена эндоваскулярная эмболизация ЦА. Двадцати семи пациентам в остром периоде заболевания наряду с микрохирургическим вмешательством проведено simultанное наложение экстра-интракраниального шунта между ветвями покрышечного или коркового сегмента средней мозговой артерии и теменной ветвью поверхностной височной артерии с целью профилактики ишемических осложнений вследствие развития церебрального ангиоспазма. У 16 пациентов микрохирургический метод был дополнен фибринолизом сгустков крови из субарахноидальных пространств с целью профилактики сосудистого спазма при массивном базальном САК.

У 293 (94,2%) пациентов из исследуемой группы выявлены аневризмы переднего отдела артериального круга большого мозга: внутренней сонной артерии — у 100 (32,1%), средней мозговой артерии — у 89 (28,6%) пациентов; аневризмы передней соединительной артерии выявлены у 104 (33,4%). У 17 (5,5%) пациентов диагностированы аневризмы вертебробазилярной системы. У 63 (20,3%) пациентов выявлены множественные аневризмы.

При поступлении пациентов в клинику для хирургического лечения ЦА им выполняли клинико-инструментальное исследование, включавшее:

- компьютерную томографию (КТ) головного мозга для определения анатомической формы кровоизлияния по классификации С.М. Fisher (1980);
- КТ-ангиографию интракраниальных артерий с целью визуализации ЦА, ее локализации и анатомических особенностей для планирования хирургического вмешательства;
- транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга при поступлении, перед операцией и ежедневно после операции с целью оценки степени ангиоспазма по СМА и распространенности ангиоспазма, а также определение индекса Линдегаарда; умеренный ангиоспазм диагностировали при линейной скорости кровотока (ЛСК) от 120 до 240 см/с, выраженный — свыше 240 см/с;
- оценку тяжести состояния пациентов в остром периоде САК и риска хирургической летальности проводили в соответствии с классификацией Hunt—Hess (Hunt W.E., Hess R.M., 1968);
- диагностику исходов с оценкой уровня бодрствования пациента выполняли с использованием Шкалы исходов Глазго (ШИГ) (Jennett B., Bond M., 1975).

В отдаленном периоде пациентов приглашали на визит в клинику для исследования в среднем через 3,5 года (от 1 года до 10 лет; медиана — 3,5 года) после хирургического вмешательства. Функциональный статус пациента, степень ограничения дееспособности и независимости в повседневной жизнедеятельности оценивали с использованием Модифицированной шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS; 1988) и индекса Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index; 1955). Для оценки когнитивных функций пациента и скрининга КН использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA; 1996). Для определения уровня тревоги и депрессии, а также оценки эмоционального состояния и самочувствия пациента использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; 1988). Анализировали медицинскую документацию (амбулаторные карты и выписные эпикризы), проводили опрос пациентов и их родственников для выявления факторов риска сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела).

Статистический анализ выполнен в программах STATISTICA for Windows ver. 12.5 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism ver. 9.5 (GraphPad Soft, США). Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью многофакторного параметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Множественные сравнения были сделаны с использованием критерия Тьюки. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Из 311 пациентов, осмотренных в отдаленном периоде хирургического лечения, у 49 (15,8%) выявлены признаки ограничения функциональной дееспособности (≥ 3 баллов по mRS); у 100 (32,2%) — ограничения активности в повседневной жизни (значение индекса Бартел ≤ 95 баллов); у 99 пациентов (31,9%) — нарушения когнитивных функций (≤ 26 баллов по MoCA).

Наличие эмоциональных расстройств оценивали у 303 пациентов, еще у восьми (2,5%) не удалось провести тестирование по шкале HADS ввиду выраженных симптомов КН (деменции), а также афазии, препятствовавших самостоятельному заполнению опросника HADS.

Симптомы тревоги выявлены у 110 (36,3%) пациентов, симптомы депрессии — у 117 (38,6%). Субклинически выраженная тревога диагностирована у 70 (23,1%) пациентов, клинически выраженная — у 39 (12,9%), субклинически значимая депрессия — у 64 (21,2%) пациентов, клинически выраженная — у 55 (18,1%). Распределение пациентов по выраженности симптомов эмоциональных расстройств в отдаленном периоде хирургического лечения по поводу ЦА представлено на рис. 1.

При анализе динамики эмоциональных расстройств в отдаленном периоде хирургии аневризм головного мозга в сроки спустя 6 мес, 1—3 года, 3—5 лет и более 5 лет значимой тенденции к усугублению или регрессу симптомов не наблюдается; средние значения остаются в пределах нормы (табл. 1).

Оценивали влияние методики хирургического вмешательства на распространенность тревоги и депрессии в отдаленном периоде.

ленном периоде выключения аневризмы из кровотока. Значимых различий в выраженности тревожных нарушений в зависимости от выбора хирургической методики выявлено не было (ANOVA $F(1,300) = 2,3696$; $p=0,12$). Средние показатели выраженности тревоги в обеих группах не выходили за пределы нормальных значений.

Симптомы клинически значимой депрессии преобладали у пациентов, которым выполняли микрохирургическое клипирование аневризмы (рис. 2). Различия между группами были близки к статистически значимым (ANOVA $F(1,300) = 3,3979$; $p=0,07$).

При анализе влияния тяжести состояния пациента перед операцией на распространенность эмоциональных нарушений в отдаленном периоде хирургического лечения ЦА выявлена тенденция к преобладанию тревожных расстройств у пациентов с легкими неврологическими расстройствами или отсутствием симптомов (I степени по классификации Hunt–Hess), в то время как симптомы депрессии, напротив, преобладали у пациентов, имевших грубую очаговую и общемозговую симптоматику перед хирургическим вмешательством, соответствующую IV степени по

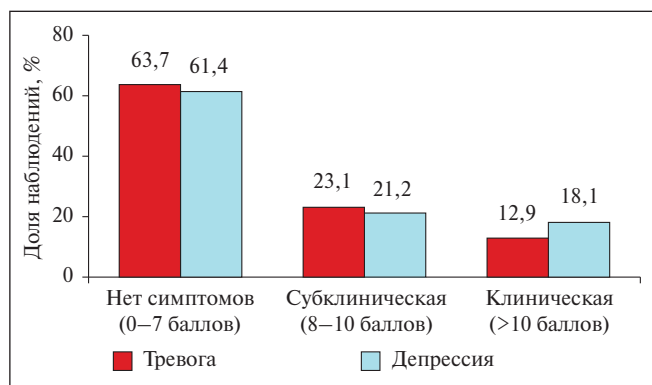


Рис. 1. Выраженность тревожных и депрессивных расстройств по шкале HADS в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга ($n=303$)

Fig. 1. Severity of anxiety and depressive disturbances according to HADS scale in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms ($n=303$)

Таблица 1. Итоги хирургического лечения аневризм головного мозга в отдаленном периоде в разные сроки наблюдения ($n=303$), $M \pm SD$

Table 1. Outcomes of surgical treatment of cerebral aneurysms in the remote postoperative period at different time of observation ($n=303$), $M \pm SD$

Сроки исследования в отдаленном периоде	Средний балл по HADS	
	тревога	депрессия
6 мес – 1 год ($n=27$)	$5,9 \pm 2,8$	$7,3 \pm 3,3$
1–3 года ($n=133$)	$6,5 \pm 3,0$	$6,0 \pm 3,4$
3–5 лет ($n=94$)	$7,0 \pm 4,3$	$7,1 \pm 3,7$
≥ 5 лет ($n=57$)	$6,1 \pm 3,4$	$6,7 \pm 3,5$

Hunt–Hess. Данная тенденция не была статистически значимой (табл. 2).

Выявлена связь распространенности сосудистого спазма с выраженностью тревожных расстройств в отдаленном периоде (ANOVA $F(2,191) = 3,5654$; $p=0,03$). У пациентов с нормальной ЛСК симптомы тревоги преобладали по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован сосудистый спазм (рис. 3).

Установлена также ассоциация между распространенностью симптомов тревоги и госпитальными исходами по ШИГ (ANOVA $F(2,295) = 4,8373$; $p=0,008$). Средние показате-

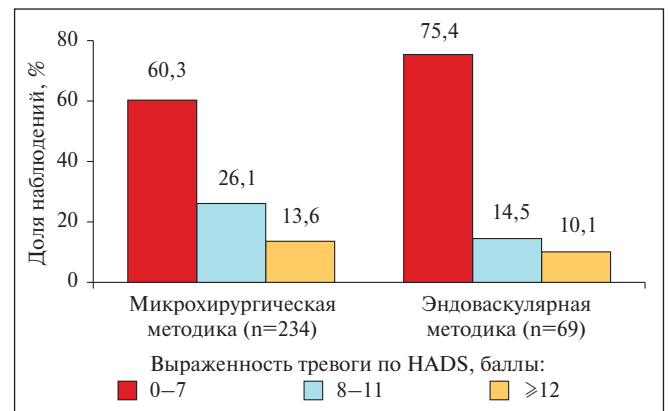


Рис. 2. Выраженность депрессивных расстройств по шкале HADS у пациентов в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга с использованием микрохирургической и эндоваскулярной методик ($n=303$)

Fig. 2. Severity of depressive disorders according to HADS scale in patients in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms using microsurgical and endovascular techniques ($n=303$)

Таблица 2. Распространенность тревожных и депрессивных расстройств в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга у пациентов с разной тяжестью состояния перед операцией по шкале Hunt–Hess ($n=195$), $M \pm SD$

Table 2. Prevalence of anxiety and depressive disturbances in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms in patients with different severity of disease before surgery according to the Hunt–Hess scale ($n=195$), $M \pm SD$

Тяжесть состояния перед операцией по классификации Hunt–Hess	Средний балл по HADS	
	тревога	депрессия
I ($n=123$)	$6,6 \pm 3,2$	$6,1 \pm 3,6$
II ($n=55$)	$6,1 \pm 2,6$	$6,8 \pm 2,9$
III ($n=12$)	$5,3 \pm 2,8$	$6,9 \pm 3,8$
IV ($n=5$)	$5,4 \pm 1,3$	$7,2 \pm 3,6$
Значение p	0,32	0,51

тели по подшкале тревоги HADS у пациентов всех групп находились в пределах нормальных значений, однако по мере увеличения балла по ШИГ увеличивалась выраженность тревожных расстройств. Статистически значимая ассоциация установлена между группами пациентов с 3 и 5 баллами по ШИГ (тест Тьюки; $p=0,016$). Влияния госпитальных исходов по ШИГ на выраженность симптомов депрессии в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга не выявлено (ANOVA $F(2,295) = 1,5525$; $p=0,21$; рис. 4).

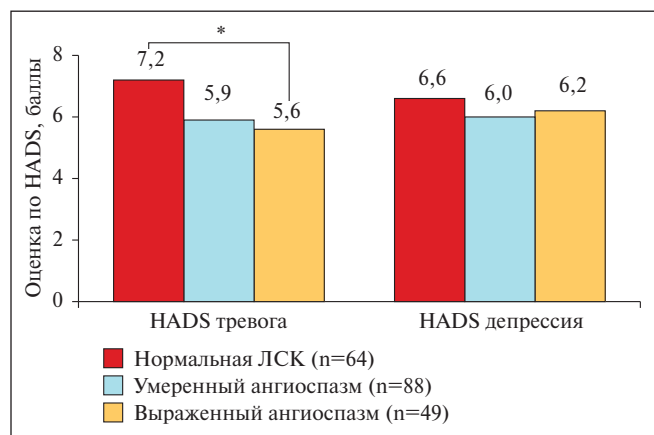


Рис. 3. Выраженность тревожных и депрессивных расстройств по шкале HADS в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга у пациентов с разной степенью выраженности ангиоспазма ($n=195$).
* $p=0,03$

Fig. 3. Severity of anxiety and depressive disorders according to HADS scale in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms in patients with varying degrees of vasospasm ($n=195$).
* $p=0,03$

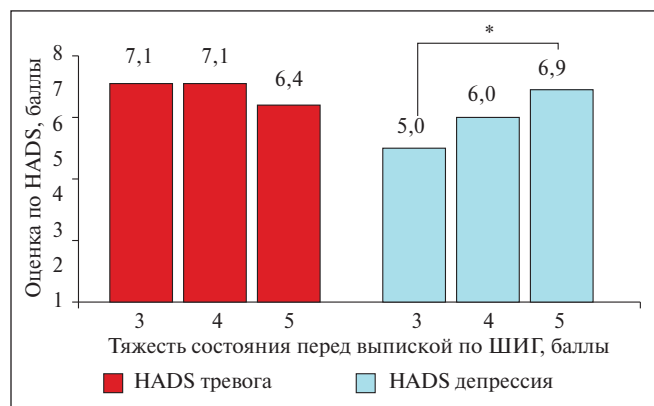


Рис. 4. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств по шкале HADS в отдаленном периоде хирургического лечения аневризм головного мозга у пациентов с разными госпитальными исходами по ШИГ ($n=303$).
* $p=0,016$

Fig. 4. Severity of anxiety and depressive disorders according to HADS scale in the remote postoperative period after surgical treatment of cerebral aneurysms in patients with different outcomes according to GOS ($n=303$).
* $p=0,016$

Анализ распространенности эмоциональных нарушений у пациентов разных возрастных групп выявил рост выраженности симптомов тревоги и депрессии по мере увеличения возраста: у пациентов 60 лет и старше преобладали депрессивные расстройства в отдаленном периоде. Различия в распространенности депрессивных расстройств между группами пациентов были близки к статистически значимым ($r=-0,104$; $p=0,07$). Средние баллы по подшкалам тревоги и депрессии HADS во всех возрастных группах не выходили за пределы нормальных значений (табл. 3).

Кроме того, установлено значимое преобладание тревожных и депрессивных расстройств у пациентов женского пола в отдаленном периоде хирургического лечения (тест Манна–Уитни, $p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно; табл. 4).

Обсуждение. Согласно данным литературы, депрессия и парадепрессивные расстройства, к которым ряд авторов относят и тревогу, являются самыми распространенными психическими нарушениями, развивающимися после церебрального инсульта и снижающими качество жизни и эффективность реабилитационных мероприятий [18–20]. В систематическом обзоре, опубликованном W.K. Tang и соавт. в 2020 г. и включившем результаты обследования 6327 пациентов из 55 исследований [16], сооб-

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения аневризм головного мозга у пациентов разного возраста ($n=303$), $M \pm SD$

Table 3. Remote outcomes of surgical treatment of cerebral aneurysms in patients of different ages ($n=303$), $M \pm SD$

Возраст	Средний балл по HADS	
	тревога	депрессия
До 44 лет ($n=107$)	6,4 $\pm$ 3,4	6,1 $\pm$ 3,4
45–59 лет ($n=139$)	6,7 $\pm$ 3,5	6,6 $\pm$ 3,6
60 лет и старше ($n=65$)	6,2 $\pm$ 3,7	7,3 $\pm$ 3,5
Значение p	0,47	0,07

Таблица 4. Отдаленные результаты хирургического лечения аневризм головного мозга у пациентов женского и мужского пола ($n=303$), $M \pm SD$

Table 4. Remote results of surgical treatment of cerebral aneurysms in female and male patients ($n=303$), $M \pm SD$

Пол	Средний балл по HADS	
	тревога	депрессия
Женский ($n=211$)	6,9 $\pm$ 3,4	7,0 $\pm$ 3,5
Мужской ($n=100$)	5,6 $\pm$ 3,6	5,8 $\pm$ 3,3
Значение p	<0,001	0,002

щается, что частота депрессии легкой и средней степени выраженности в отдаленном периоде САК составила 28,1%. Тяжесть симптомов не зависела от времени, истекшего с момента заболевания. Таким образом, с течением времени выраженность эмоциональных расстройств не снижалась, что свидетельствует, вероятно, об игнорировании проявлений депрессии как самими пациентами, так и клиницистами, наблюдающими пациентов, перенесших САК. По результатам нашего исследования, в среднем через 3,5 года после хирургического лечения аневризм у пациентов широко распространены тревожные и депрессивные расстройства; частота их составила соответственно 36,3 и 38,6%. Исследование распространенности симптомов в динамике также свидетельствует о сохранении их на протяжении 3,5 года и более после перенесенного хирургического вмешательства. В 2023 г. теми же авторами была опубликована обзорная статья, посвященная изучению влияния посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) на исход САК [21]. Исследование продемонстрировало, что симптомы ПТСР были диагностированы в диапазоне от 1 до 74% (в среднем 37%) по данным 17 работ, включивших данные обследования 1381 пациента. Чаще всего развитие ПТСР было связано с наличием преморбидных эмоциональных расстройств (длительно существовавшей депрессии и невроза). В отличие от представленного анализа, по результатам нашего исследования оценить степень влияния преморбидной депрессии на риск развития ПТСР после аневризматического САК невозможно, так как работа носит характер ретроспективного исследования, к тому же $\frac{2}{3}$ пациентов поступали для хирургического лечения после разрыва ЦА, по факту случившегося кровоизлияния.

В литературе недостаточно убедительных данных, свидетельствующих о наличии предикторов, определяющих риск развития тревожно-депрессивных расстройств в отдаленном периоде САК. P.G. Morris и соавт. [14] сообщают о повышенном риске развития тревоги у пациентов с распространенным САК, соответствовавшим IV степени по классификации С.М. Fisher (1980). Однако связи тревожных расстройств с другими клиническими параметрами

(тяжесть состояния перед операцией, методика и сроки хирургического вмешательства, выраженность сосудистого спазма) авторы не обнаружили. Вероятнее всего, сам факт развития САК у пациента (характеризующийся острым и внезапным началом, потерей сознания и чрезвычайно выраженной головной болью) является своеобразным триггером, запускающим развитие эмоциональных расстройств, включая тревогу и страх повторения перенесенного стресса. Результаты нашей работы, напротив, свидетельствуют о большей степени выраженности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с высокой степенью сохранности функциональной дееспособности, что, вероятно, обусловлено сохранением критики к собственному состоянию и возможностью анализа тяжести перенесенного заболевания.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о значимом влиянии немодифицируемых факторов риска (пол и возраст) на риск развития эмоциональных расстройств в отдаленном периоде: у пожилых пациентов симптомы депрессии преобладали по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста; женский пол был ассоциирован с более высокой частотой развития тревоги и депрессии. По данным крупнейшего метаанализа, включившего результаты исследования более чем 1300 пациентов в отдаленном периоде САК, напротив, связи частоты развития эмоциональных нарушений с демографическими факторами не выявлено [21].

Заключение. Расстройства эмоционального статуса пациента, перенесшего САК, сохраняются в течение длительного времени, превосходя по выраженности симптомы функциональной недееспособности и ограничения самообслуживания. Очевидно, что выраженность симптомов тревоги и депрессии, диагностированной более чем у трети пациентов, вошедших в наше исследование, препятствуют полноценному функционированию в условиях социума. Регулярное нейропсихологическое обследование и своевременная коррекция тревожно-депрессивных расстройств будут способствовать скорейшему возвращению пациентов в социальную среду и предупреждению прогрессирования КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nieuwkamp DJ, Vaartjes I, Algra A, et al. Age- and gender-specific time trend in risk of death of patients admitted with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Netherlands. *Int J Stroke*. 2013 Oct;8 Suppl A100:90-4. doi: 10.1111/ijfs.12006. Epub 2013 Mar 12.
2. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery*. 2013 Aug;73(2):217-22; discussion 212-3. doi: 10.1227/01.neu.0000430290.93304.33
3. Mukhtar TK, Molyneux AJ, Hall N, et al. The falling rates of hospital admission, case fatality, and population-based mortality for subarachnoid hemorrhage in England, 1999–2010. *J Neurosurg*. 2016 Sep;125(3):698-704. doi: 10.3171/2015.5.JNS142115. Epub 2016 Jan 1.
4. Worthington JM, Goumas C, Jalaludin B, Gattellari M. Decreasing Risk of Fatal Subarachnoid Hemorrhage and Other Epidemiological Trends in the Era of Coiling Implementation in Australia. *Front Neurol*. 2017 Aug 31;8:424. doi: 10.3389/fneur.2017.00424
5. Крылов ВВ, Шатохин ТА, Шетова ИМ и др. Российское исследование по хирургии аневризм головного мозга: продолжение (РИХА II). *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2024;88(1):7-20. doi: 10.17116/neiro2024880117 [Krylov VV, Shatokhin TA, Shetova IM, et al. Russian study on brain aneurysm surgery: a continuation (RIHA II). *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2024;88(1):7-20.
6. doi: 10.17116/neiro2024880117 (In Russ., In Engl.).
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):660-4. doi: 10.1161/01.str.28.3.660
8. Chalard K, Szabo V, Pavillard F, et al. Long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage requiring mechanical ventilation. *PLoS One*. 2021 Mar 12;16(3):e0247942. doi: 10.1371/journal.pone.0247942
9. Wenneberg SB, Block L, Sörbo A, et al. Long-term outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational cohort study. *Acta Neurol Scand*. 2022 Nov;146(5):525-36. doi: 10.1111/ane.13674. Epub 2022 Jul 18.

9. Geraghty JR, Lara-Angulo MN, Spegar M, et al. Severe cognitive impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and relationship to functional outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Sep;29(9):105027. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105027. Epub 2020 Jun 20.
10. Ariyada K, Ohida T, Shibahashi K, et al. Long-term Functional Outcomes for World Federation of Neurosurgical Societies Grade V Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage after Active Treatment. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020 Aug 15;60(8):390-6. doi: 10.2176/nmc.oa.2020-0052. Epub 2020 Jul 16.
11. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(8):e519-36.
12. Ogden JA, Utley T, Mee EW. Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1997 Jul;41(1):25-34. doi: 10.1097/00006123-199707000-00008
13. Ackermack PY, Schepers VP, Post MW, et al. Longitudinal course of depressive symptoms and anxiety after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017 Feb;53(1):98-104. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04202-7. Epub 2016 Jul 14.
14. Morris PG, Wilson JT, Dunn L. Anxiety and depression after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2004;54(1):47-52.
15. Passier PE, Post MW, van Zandvoort MJ, et al. Predicting fatigue 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol.* 2011 Jun;258(6):1091-7. doi: 10.1007/s00415-010-5891-y. Epub 2011 Jan 5.
16. Tang WK, Wang L, Kwok Chu Wong G, et al. Depression after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *J Stroke.* 2020 Jan;22(1):11-28. doi: 10.5853/jos.2019.02103. Epub 2020 Jan 31.
17. Robinson RG, Jorge RE, Starkstein SE. Poststroke Depression: An Update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2024 Winter;36(1):22-35. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21090231. Epub 2023 Aug 10.
18. Скворцова ВИ, Концевой ВА, Петрова ЕА, Савина МА. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(8):4-10. [Skvortsova VI, Koncevoi VA, Petrova EA, Savina MA. Depression and par depressive disorders in cerebral stroke: epidemiology, pathogenesis and risk factors. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(8):4-10 (In Russ.)].
19. Шетова ИМ, Штадлер ВД, Аронов МС и др. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с артериальными аневризмами головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(3-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312303241 [Shetova IM, Shtadler VD, Aronov MS, et al. Long-term results of surgical treatment of patients with cerebral arterial aneurysms. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(3-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202312303241 (In Russ.)].
20. Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Депрессия и парадепрессивные расстройства после субарахноидального кровоизлияния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(8-2):20-6. [Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. Depression and depression-related disorders after a subarachnoid hemorrhage. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(8-2):20-6 (In Russ.)].
21. Tang WK, Wang L, F Tsoi KK, Kim JS. Post-Traumatic Stress Disorder after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Neurol India.* 2023 Jan-Feb;71(1):9-19. doi: 10.4103/0028-3886.370451

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
28.09.2024 / 19.12.2024 / 20.12.2024

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.

Шетова И.М. <https://orcid.org/0000-0001-8975-7875>
Шатохин Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-2864-9675>
Лукьянчиков В.А. <https://orcid.org/0000-0003-4518-9874>
Яковлев А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2546-5130>
Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>
Крылов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7206-8926>

Активация коры головного мозга в ответ на обонятельные раздражители по данным функциональной магнитно-резонансной томографии



Долгушин М.Б.¹, Демьянов А.П.¹, Мартынов М.Ю.^{1,2}, Дворянчиков А.В.¹,
Катунина Е.А.^{1,2}, Мрыхина Е.А.^{1,2}, Таирова Р.Т.^{1,2}, Прищепина К.А.¹, Белоусов В.В.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный
медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования — количественно оценить зоны активации коры полушарий головного мозга у женщин и мужчин в ответ на обонятельные стимулы при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Материал и методы. Обследовано 14 добровольцев, не курящих, правшей от рождения (восемь женщин и шесть мужчин; средний возраст — 32,7±6,4 года), без анамнестических и клинических признаков заболеваний нервной системы, носо- и ротоглотки и отсутствия anosмии в период COVID-19. фМРТ проводилась на томографе Signa PET/MR 3,0 T (GE Healthcare) с использованием 32-канальной катушки. Каждый обонятельный стимул (лаванда и хвоя) подавался поочередно из шприца объемом 200 мл, в котором находилась пропитанная эфирным маслом вата, по катетеру PERFOMA Judkins. Шприц открывался для подачи на 4 с, после чего подача прекращалась и катетер аспирировался для удаления остатков запаха. Запахи подавались с интервалом в 40 с, каждый запах был предъявлен 4 раза. Анализ данных фокусировался на первичной обонятельной (ПОК), обонятельной орбитофронтальной (ООК), островковой (ОК) и двигательной (поля 4 и 6 по Бродману) коре.

Результаты. У всех обследованных наблюдалась активация ПОК, ООК, ОК, полей 4 и 6 на оба обонятельных стимула с незначительным преобладанием в правом полушарии. Запах лаванды чаще приводил к большей активации обонятельной и двигательной коры, чем запах хвои. Индивидуальная карта активации полей 4 и 6, вызванной запахом лаванды, характеризовалась большей вариабельностью, чем карта для запаха хвои. У женщин интенсивность активации в ответ на оба запаха была выше, чем у мужчин.

Заключение. Запахи лаванды и хвои, кроме активации обонятельных областей коры, приводят к активации полей 4 и 6, которая характеризуется определенными межполушарными и гендерными различиями.

Ключевые слова: обоняние; запах; обонятельная кора; двигательная кора; межполушарная асимметрия; лаванда; хвоя; функциональная магнитно-резонансная томография.

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

Для ссылки: Долгушин МБ, Демьянов АП, Мартынов МЮ, Дворянчиков АВ, Катунина ЕА, Мрыхина ЕА, Таирова РТ, Прищепина КА, Белоусов ВВ. Активация коры головного мозга в ответ на обонятельные раздражители по данным функциональной магнитно-резонансной томографии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-41-48

Functional MRI in assessing brain cortex activation patterns in response to olfactory stimuli

Dolgushin M.B.¹, Demyanov A.P.¹, Martynov M.Yu.^{1,2}, Dvoryanchikov A.V.¹,

Katunina E.A.^{1,2}, Malykhina E.A.^{1,2}, Tairova R.T.^{1,2}, Pritshepina K.A.¹, Belousov V.V.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

²Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Objective: quantitative assessment of the activation areas of the cerebral cortex in women and men in response to olfactory stimuli using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Material and methods. The study included 14 non-smoking volunteers who were right-handed from birth (8 women and 6 men; mean age — 32.7±6.4 years), without anamnestic and clinical signs of diseases of the nervous system, nasopharynx and oropharynx, and without anosmia during the COVID-19 period. fMRI was performed on a Signa PET/MR 3.0 T scanner (GE Healthcare) with a 32-channel coil. Each olfactory stimulus (lavender and pine needles) was delivered alternately from a 200 ml syringe containing cotton wool soaked in essential oil through a PERFOMA-Judkins catheter. The syringe was opened for 4 seconds for delivery, after which delivery was stopped and the catheter was aspirated to remove the residual odour. Odours were presented at 40 seconds intervals and each odour was presented 4 times. Data analysis focused on the primary olfactory cortex (POC), orbitofrontal olfactory cortex (OOC), insular cortex (IC), and motor cortex (Brodmann's areas 4 and 6).

Results. All subjects showed activation of the POC, OOC, IC and areas 4 and 6 for both odour stimuli, with a slight dominance of the right hemisphere. Lavender odour often led to a stronger activation of the olfactory and motor cortex than pine needle odour. The individual activation map of areas 4 and 6 elicited by lavender odour was characterized by greater variability than the map for pine needle odour. The intensity of activation in response to both odours was higher in women than in men.

Conclusion. The odours of lavender and pine needles activate not only the olfactory areas of the cortex but also areas 4 and 6 and are characterized by certain interhemispheric and gender differences.

Keywords: olfaction; odour; olfactory cortex; motor cortex; interhemispheric asymmetry; lavender; pine needles; functional magnetic resonance imaging.

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

For reference: Dolgushin MB, Demyanov AP, Martynov MYu, Dvoryanchikov AV, Katunina EA, Malykhina EA, Tairova RT, Pritshepina KA, Belousov VV. Functional MRI in assessing brain cortex activation patterns in response to olfactory stimuli. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-41-48

Обоняние является одним из основных органов чувств, а области головного мозга (ГМ), участвующие в восприятии и обработке обонятельной информации, одними из первых поражаются при ряде заболеваний [1, 2]. Особенности восприятия запахов и функционирования обонятельной системы хорошо изучены в экспериментальных и клинических исследованиях [3, 4]. Показано наличие обонятельной карты (доменной организации) в гломерулах обонятельной луковицы, которая кодирует идентичность, интенсивность и временные характеристики обонятельных стимулов [5]. В клинической практике выявлены гендерные и межполушарные особенности восприятия запахов, влияние интенсивности и предшествующего контакта с запахом на его восприятие [6, 7], показана связь обонятельных раздражителей и активации стресс-реализующих систем в ГМ [8].

В клинических условиях функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) широко используется для исследования различных функций ГМ, однако изучение обонятельной функции проводится реже. Это связано в том числе с рядом методических трудностей и с малыми размерами грушевидной и орбитофронтальной коры и миндалин [9].

По данным фМРТ у здоровых лиц при предъявлении обонятельных стимулов отмечается значимая активация различных областей обонятельной коры [7, 10]. Установлено, что активация обонятельных центров может сопровождаться одновременной активацией других структур ГМ, непосредственно не связанных с обонянием и выходящих за анатомические границы обонятельного анализатора [11, 12]. Это может отражать функциональные связи обонятельного анализатора с другими отделами ГМ, активируемые, в частности, с учетом предшествующих зрительных, вкусовых и иных представлений о запахе [13, 14].

Цель данного исследования — разработка и внедрение методологии проведения фМРТ с обонятельной парадигмой, выявление и количественная оценка зон активации коры правого и левого полушарий головного мозга у женщин и мужчин на два обонятельных стимула.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 14 некурящих лиц (шесть мужчин и восемь женщин; средний возраст — $32,7 \pm 6,4$ года).

Критериями включения были доминанта правой руки от рождения, отсутствие анамнестических и клинических признаков хронических заболеваний нервной системы, носо- и ротоглотки и других состояний, влияющих на обоня-

ние, а также отсутствие anosмии в период COVID-19. У женщин также критерием включения было отсутствие беременности. Все участники дали письменное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (протокол № 12 от 19.02.2023).

МРТ-исследование проводилось на томографе Signa PET/MR 3,0 T (GE Healthcare, США) с использованием 32-канальной головной катушки. Исследование включало два этапа. Сначала определялась локализация зоны Вернике для верификации качества исследования (рис. 1). Затем изучалась активация обонятельного анализатора и других областей ГМ в ответ на обонятельные стимулы. Функциональные изображения получали с помощью градиентной эхо-планарной последовательности в режиме спектрального подавления жира (TR = 2 с, TE = 22 мс, FA = 77, толщина среза — 3 мм). Пространственное разрешение — 3 мм, изотропное. Для получения «анатомических» изображений использовалась последовательность IR-FSPGR с разрешением 1 мм в сагиттальной проекции (TR = 7,7 мс, TE = 30 мс, FA = 11, матрица — 256×256). Для решения проблемы использования канонической функции — гемодинамического ответа — была выбрана методика с короткими стимулами, что обеспечило точную оценку BOLD-сигнала [15].

Функциональная МРТ с картированием зоны Вернике основана на парадигме устного завершения предложений (см. рис. 1) [16]. Во время сканирования исследуемый про-

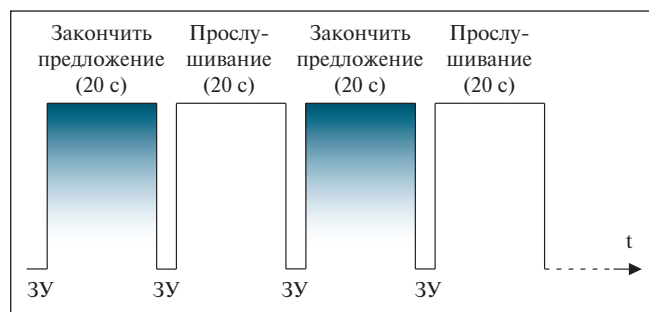


Рис. 1. Парадигма устного завершения предложений для определения локализации зоны Вернике.

ЗВ — звуковое уведомление о начале задания

Fig. 1. Oral sentence completion paradigm for Wernicke's area localization

слушивает через наушники с активным шумоподавлением чередующиеся аудиоблоки, состоящие из предложений, которые необходимо закончить молча, и предложений, лишённых смысла (см. ниже). В каждом блоке — четыре предложения, длительность звучания предложения — около 5 с.

Парадигма устного завершения предложений для определения локализации зоны Вернике

1. Плачущие младенцы издают много _____.
2. У львов очень острые _____.
3. Суп следует есть _____.
4. Киты и дельфины живут в _____.
5. Когда загорается зелёный свет, можно _____.
6. Треугольник состоит из трех _____.
7. Перед сном она чистит _____.
8. Если идет дождь, я беру с собой _____.
9. По воскресеньям в школе нет _____.
10. Он написал записку на кусочке _____.
11. Когда гаснет свет, становится _____.
12. Фамилия моей бабушки _____.
13. Противоположность бедности — _____.
14. Собака лает, а корова _____.
15. Если вы будете слишком много есть, то _____.
16. От Солнца до Земли свет перемещается за восемь _____.
17. Если оставить мороженое на солнце, то оно _____.
18. На Новый год дети ждут подарки от _____.
19. Мою маму зовут _____.
20. Пифагоровы штаны во все стороны _____.
21. Любая кухарка может управлять _____.
22. Лимоны кислые, а сахар _____.
23. Главное, чтобы костюмчик _____.
24. Зимовать стаи птиц улетают на _____.
25. По номеру 02 можно вызвать _____.

В качестве обонятельных стимулов использовались эфирные масла лаванды и хвои (ООО «ОЛЕОС», Россия), не имеющие противопоказаний для применения в клинических условиях. Выбор запахов был обусловлен тем, что они хорошо известны каждому обследуемому и не требуют больших концентраций, что снижает погрешность при анализе активации близлежащих участков коры ГМ. Кроме того, эти запахи не имеют примесей, влияющих на результат, и не стимулируют тройничный нерв. Также считается, что степень их восприятия у женщин не меняется в течение цикла («цикл-нейтральные» запахи).

Для подачи запахов каждому участнику на верхней губе пластмассовым был закреплён катетер PERFOMA Judkins правый (6F, 2,0 мм; ООО «Мерит Текнолоджис», Россия). Катетер был введен на 2–3 мм в носовые ходы так, чтобы не касаться их слизистой оболочки и не вызывать раздражения. Такая установка катетера исключала акт активного вдоха, который, так же как и собственно запах, активирует обонятельную кору [17]. Перед установкой катетера каждый участник очищал носовые ходы, после чего выбирался наиболее проходимость по количеству воздуха носовой ход. Дополнительно коррекция проходимости проводилась по T2-взвешенным изображениям с оценкой отека и воспалительных изменений слизистой оболочки полости носа. В данном исследовании акцент не делался на оценку доми-

нирующего полушария, а главным критерием выбора была максимальная проходимость носового хода. Подача воздуха с запахом проводилась из шприца объемом 200 мл, в котором находилась пропитанная эфирным маслом вата. Для нивелирования «знакомства» с запахом шприцы хранились в отдельном помещении, а их перемещение проводилось сотрудником, который не контактировал с пациентом после укладки того в аппарат. Каждый шприц открывался для подачи в течение 4 с, после чего подача прекращалась и катетер аспирировался для удаления остатков запаха. Запахи подавались с интервалом в 40 с, каждый запах был предъявлен четыре раза (рис. 2). Такой алгоритм подачи позволял свести к минимуму адаптацию к запаху и тем самым увеличить BOLD-сигнал в коротких сериях по сравнению с длинными [18]. Дополнительно для подтверждения гипотезы об участии исследуемых областей в обработке запаха были проведены три исследования с пустыми (без запахов) шприцами.

Анализ данных. На первом этапе была проведена предварительная обработка анатомических и функциональных данных в программе SPM12¹. Затем выполняли коррекцию движений головы во время исследования и привязку функциональных данных к анатомическим сериям. Для нормализации пространственной индивидуальности исследуемых и с целью локализации областей активации анатомические изображения были переведены в стандартное пространство Монреальского неврологического института². Для пространственной нормализации функциональных серий была выполнена сегментация структур ГМ с помощью алгоритма DARTEL. Затем была проведена временная фильтрация функциональных данных в диапазоне 0,01–0,08 Гц и пространственное сглаживание ядром Гаусса 6 мм. После этого из функциональных изображений были удалены сигналы от белого вещества и цереброспинальной жидкости, сосудистые компоненты и параметры движения.

По атласу автоматизированной анатомической маркировки [19] при анализе каждого наблюдения были сегментированы карты, в которых были выделены области ин-

¹Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, Великобритания (доступно по ссылке: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

²Montreal Neurological Institute, MNI (доступно по ссылке: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152Nlin2009>).

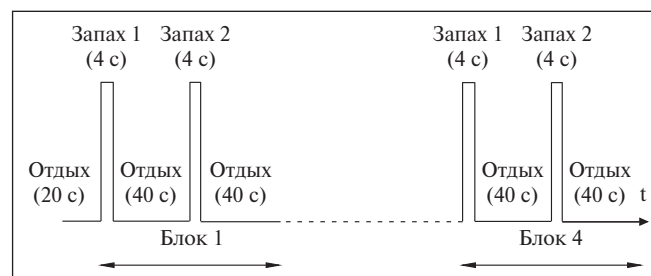


Рис. 2. Схема однократной стимуляции двумя запахами (продолжительность одного блока — 88 с)

Fig. 2. Single stimulation scheme with two odors (duration of one block: 88 seconds)

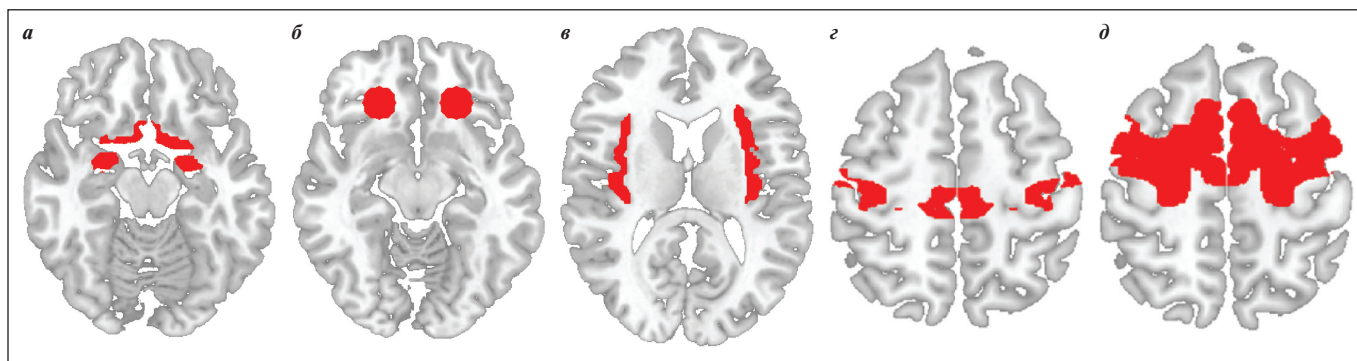


Рис. 3. Исследуемые области: а — ПОК (поля 34 и 28); б — ООК (поля 10, 11, 47/12); в — ОК (поля 13 и 14); г — ПМК (поле 4); д — ПК (поле 6)³

Fig. 3. Studying areas: а — POC (fields 34 and 28); б — OOC (fields 10, 11, 47/12); в — OC (fields 13 and 14); г — primary motor cortex (field 4); д — premotor cortex (field 6)

тереса с максимальной активацией. Анализ данных фокусировался на обонятельных и двигательных областях коры ГМ по атласу Бродмана [20]: первичной обонятельной коре (ПОК) — поля 28, 34, обонятельной орбитофронтальной коре (ООК) — поля 10, 11, 47/12 и островковой коре (ОК) — поля 13 и 14, а также первичной моторной (ПМК) и премоторной коре (ПК) — поля 4 и 6 соответственно (рис. 3). Для выделения ПОК использовалась анатомическая маска A. Fjaeldstad и соавт. [21]. Обонятельная маска ООК была построена на основе 10-миллиметровой сферы с центром справа (x, y, z: 22, 32, -12) или левой предполагаемой ООК (x, y, z: -22, 32, -12). Островковая кора была выделена из атласа автоматизированной анатомической маркировки. Выделение ПМК и ПК проводилось на основании полей 4 и 6 по атласу Бродмана.

Анализ результатов фМРТ проводился в два этапа. На первом этапе анализировалась индивидуальная активация у каждого участника. На втором этапе проводилось изучение групповой активации на каждый запах посредством сложения индивидуальных карт активации участников с определением площади (%) совпадений активированных зон. При этом выделялись три варианта: отсутствие пересечения зон активации, пересечение $\leq 50\%$ и $> 50\%$ зон активации между участниками.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы SPSS 23,0 IBM Statistics. При оценке нормальности распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. Сравнение не связанных между собой групп проводилось с использованием t-статистики. Для выявления межполушарных, гендерных и обонятельных различий в степени активации за референсное значение — единицу (1) — принимались показатели активации в левом полушарии, у женщин и на запахах лаванды соответственно. Результаты < 1 отражали снижение активации, а результаты > 1 — ее повышение по сравнению с референсным значением. Последующее определение статистической значимости проводилось на основании расчета 95% доверительных интервалов (ДИ), результаты считались достоверными, если границы 95% ДИ не пересекали единицу. Индивидуальная карта активации считалась достоверной, если в ней присут-

ствовали воксели, значимость активации которых соответствовала уровню нескорректированной вероятности ошибки ($p < 0,001$).

Результаты. Обонятельные области коры. Эфирное масло лаванды. Активация обонятельной коры отмечалась у каждого обследованного, при этом выявлялась незначительная межполушарная асимметрия с преобладанием справа. В ПОК слева активация составила $3,36 \pm 1,74$, справа — $4,18 \pm 1,88$ (1,24; 95% ДИ 0,93–1,46; $p = 0,24$); в ООК: слева — $1,86 \pm 1,24$, справа — $2,77 \pm 1,17$ (1,47; 95% ДИ 0,99–1,83; $p = 0,056$); в ОК: слева — $4,79 \pm 1,18$, справа — $4,44 \pm 1,33$ (0,93; 95% ДИ 0,78–1,09; $p = 0,47$).

У мужчин интенсивность активации была меньше, однако статистически значимые различия были выявлены только для ООК правого полушария (табл. 1).

Групповой паттерн активации на запахах лаванды представлен в табл. 2. В ПОК слева совпадение $> 50\%$ индивидуальных карт активации отмечено в девяти наблюдениях (64,3%), в ПОК справа — в семи (50%). В ОК слева $> 50\%$ совпадений было у девяти обследованных, в ОК справа — у восьми (57,1%). В ООК у каждого обследуемого наблюдался свой паттерн активации, что приводило к отсутствию пересечения индивидуальных карт активации между участниками.

Эфирное масло хвои. Активация обонятельной коры также была выявлена у каждого обследованного с незначительной правосторонней асимметрией. В левой ПОК активация составила $2,62 \pm 1,55$, в правой ПОК — $3,11 \pm 1,50$ (1,19; 95% ДИ 0,86–1,41; $p = 0,41$); в ООК: слева — $2,46 \pm 1,42$, справа — $1,89 \pm 1,36$ (0,77; 95% ДИ 0,53–1,07; $p = 0,29$); в ОК: слева — $4,45 \pm 1,77$, справа — $4,91 \pm 1,66$ (1,10; 95% ДИ 0,83–1,45; $p = 0,48$).

Аналогично запаху лаванды, у мужчин интенсивность активации на запахах хвои была меньше (см. табл. 1).

Групповой паттерн активации на запахах хвои представлен в табл. 2. В ПОК слева совпадение $> 50\%$ выявлено в девяти (64,3%) наблюдениях, в ПОК справа — в 11 (78,6%), в ОК слева и справа совпадение $> 50\%$ выявлено в 11 (78,6%) и в 10 (71,4%) наблюдениях соответственно, в ООК — в семи (50,0%) и девяти (64,3%) случаях.

Активация двигательной коры. Эфирное масло лаванды. Интенсивность активации поля 4 слева составила $4,04 \pm 1,82$, справа — $3,48 \pm 0,98$ (0,86; 95% ДИ 0,69–1,06;

³Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

$p=0,17$); поля 6 слева – $3,97 \pm 1,56$, справа – $4,19 \pm 1,53$ (1,06; 95% ДИ 0,87–1,25; $p=0,31$). Так же, как и при исследовании обонятельных отделов, активация двигательных областей на запахах лаванды у мужчин была меньше, чем у женщин (см. табл. 1).

Важно отметить, что на запахах лаванды у каждого обследуемого наблюдался свой индивидуальный паттерн активации полей 4 и 6. Это приводило к тому, что индивидуальные карты активации не пересекались, что не сопровождалось групповой активацией (см. табл. 2).

Таблица 1. Активация обонятельных и двигательных областей коры в ответ на запах лаванды и хвои у женщин и мужчин

Table 1. Activation of olfactory and motor cortex areas in response to lavender and pine needles in women and men

Область коры		Лаванда			Хвоя		
		женщины (n=8)	мужчины (n=6)	соотношение (95% ДИ)	женщины (n=8)	мужчины (n=6)	соотношение (95% ДИ)
Обонятельные области коры							
ПОК	слева	$3,47 \pm 2,02$	$3,22 \pm 1,57$	0,93 (0,75–1,14)	$2,80 \pm 1,94$	$2,40 \pm 1,13$	0,86 (0,69–1,06)
	справа	$4,23 \pm 2,39$	$4,12 \pm 1,37$	0,97 (0,79–1,18)	$4,20 \pm 1,07$	$1,79 \pm 0,49$	0,43 (0,31–0,58)*
ООК	слева	$1,81 \pm 1,64$	$1,92 \pm 0,96$	1,06 (0,87–1,26)	$2,38 \pm 1,63$	$2,75 \pm 0,20$	1,16 (0,96–1,39)
	справа	$3,11 \pm 1,22$	$2,19 \pm 1,01$	0,70 (0,55–0,88)*	$2,05 \pm 1,74$	$1,66 \pm 0,63$	0,81 (0,64–1,01)
ОК	слева	$4,66 \pm 1,39$	$5,08 \pm 0,57$	1,09 (0,89–1,32)	$5,05 \pm 1,90$	$3,58 \pm 1,31$	0,71 (0,56–0,89)*
	справа	$4,56 \pm 1,50$	$4,26 \pm 1,20$	0,93 (0,75–1,14)	$4,97 \pm 1,77$	$4,67 \pm 1,74$	0,94 (0,76–1,15)
Двигательные области коры							
ПМК	слева	$4,26 \pm 2,33$	$3,70 \pm 1,46$	0,87 (0,69–1,09)	$4,04 \pm 1,38$	$2,93 \pm 0,50$	0,73 (0,57–0,92)*
	справа	$3,71 \pm 1,24$	$3,19 \pm 0,55$	0,86 (0,69–1,06)	$4,50 \pm 1,66$	$3,14 \pm 0,63$	0,69 (0,54–0,88)*
ПК	слева	$3,60 \pm 2,30$	$4,35 \pm 1,21$	1,14 (0,83–1,27)	$3,23 \pm 1,01$	$2,76 \pm 0,64$	0,85 (0,68–1,05)
	справа	$4,46 \pm 1,81$	$3,51 \pm 0,33$	0,79 (0,63–0,99)*	$4,54 \pm 1,07$	$2,99 \pm 0,78$	0,66 (0,51–0,84)*

Примечание. Активация у женщин принята за 1; * – интенсивность активации меньше у мужчин ($p \leq 0,049$).

Таблица 2. Групповой паттерн активации в ответ на запах лаванды и хвои на основании совпадения индивидуальных карт активации

Table 2. Group pattern of activation in response to lavender and pine scent based on the coincidence of individual activation maps

Область коры		Групповой паттерн активации					
		отсутствует	лаванда (n=14) совпадение $\leq 50\%$	совпадение $> 50\%$	отсутствует	хвоя (n=14) совпадение $\leq 50\%$	совпадение $> 50\%$
ПОК	слева	3	2 (25,5)	9 (96,2)	4	2 (37,6)	8 (91,3)
	справа	5	2 (28,6)	7 (97,8)	3	–	11 (96,1)
ООК	слева	14	–	–	5	2 (43,2)	7 (66,0)
	справа	14	–	–	4	1 (0)	9 (74,4)
ОК	слева	3	2 (16,9)	9 (82,9)	3	–	11 (76,8)
	справа	3	3 (19,7)	8 (85,2)	4	–	10 (83,5)
ПМК	слева	14	–	–	4	1 (0)	9 (84,7)
	справа	14	–	–	4	–	10 (86,1)
ПК	слева	14	–	–	5	1 (0)	8 (84,6)
	справа	14	–	–	4	–	10 (81,7)

Примечание. Данные представлены в виде числа наблюдений, в скобках – процент совпадений индивидуальных карт активации.

Эфирное масло хвои. Активация ПМК и ПК была выявлена у каждого обследованного. Активация поля 4 слева составила $3,55 \pm 1,18$, справа — $3,96 \pm 1,47$ (1,12; 95% ДИ 0,89–1,28; $p=0,49$), поля 6 слева — $3,06 \pm 0,87$, справа — $3,85 \pm 1,21$ (1,26; 95% ДИ 0,92–1,48; $p=0,32$). У мужчин активация была меньше, чем у женщин (см. табл. 1).

В отличие от лаванды, запах хвои сопровождался достаточно стереотипным паттерном индивидуальной активации, что приводило к значимой групповой активации в ПМК и ПК (см. табл. 2). Преобладающей зоной активации была область нижних конечностей.

Для подтверждения участия ПМК и ПК в обработке запахов у трех обследуемых были проведены исследования со шприцами, не содержащими запахи. Активации полей 4 и 6 в этих случаях не отмечалось.

Сравнительный анализ активации на запахах лаванды и хвои. Запах лаванды чаще приводил к более интенсивной активации обонятельной и двигательной коры, чем запах хвои. При этом в ПОК справа и слева, в ООК слева и в ПК слева различия были значимыми (табл. 3).

Обсуждение. Обоняние является одним из древнейших органов чувств и в значительной степени связано с поведением, когнитивной и эмоциональной сферой. Внедрение метода фМРТ в клиническую практику позволяет расширять представления о строении анализаторов, включая обоняние, их функциональных связей в покое и при активации [2, 10, 12], изменениях в процессе старения [22] и при ряде заболеваний [23, 24].

Обонятельная кора. Согласно полученным нами результатам, в анатомических пределах обонятельного анализатора была установлена активация первичной обонятельной, орбитофронтальной и островковой коры в ответ

на оба запаха, что соответствует данным ранее выполненных исследований с этими и другими запахами [11, 25]. Особенностью нашего исследования являлась оценка не только интенсивности активации, но и ее площади. Так, было показано, что имела определенная индивидуальная вариабельность в активации, несколько более выраженная в ООК и ОК, что является закономерным, так как в активации этих областей значительную роль играют предшествующие знания о запахе и опыт контакта с ним [7]. В данной работе не ставилась задача оценить влияние привыкания к запаху на интенсивность активации, однако необходимо отметить: предшествующими исследованиями [7, 11, 14] было установлено, что привыкание к запаху сопровождается перестройкой и изменением функциональных связей в обонятельной (в первую очередь в грушевидной и орбитофронтальной) коре, что важно учитывать при изучении обонятельного анализатора.

Двигательная кора. В ранее выполненных исследованиях было показано, что предъявление обонятельных стимулов приводит к активации не только обонятельных, но и других отделов коры больших полушарий, подкорковых структур и мозжечка [12, 26, 27]. По данным J.L. Reichert и соавт. [27], у лиц с нарушением обоняния кроме изменений в первичной и вторичной обонятельной коре отмечается нарушение их функциональных связей с затылочной корой и с мозжечком. У здоровых лиц активация структур, выходящих за пределы обонятельной коры, может зависеть от особенностей и интенсивности запаха. Так, Z.H. Zhang и соавт. [12] установили связь между приятным или неприятным запахом и выраженностью активации мозжечка и его связей с лобной корой.

Менее изученной является активация двигательных отделов коры больших полушарий в ответ на обонятельные стимулы. В проведенном нами исследовании отмечена активация ПМК и ПК в обоих полушариях в ответ на оба запаха. Одновременно необходимо отметить явные различия в картах активации полей 4 и 6 на запах лаванды и хвои. Карты активации на запах лаванды существенно различались между участниками, в то время как запах хвои у всех участников вызывал стереотипный паттерн с преимущественной активацией нижней конечности в проекции как поля 4, так и поля 6. Это может указывать на то, что влияние запаха лаванды на эти поля является менее специфичным, чем запаха хвои. Вероятно, это связано с особенностями индивидуального восприятия этих запахов, ассоциациями, которые они вызывают, и пр. В целом, важно отметить, что активация полей 4 и 6 указывает на включение двигательной системы с возможной подготовкой к двигательному ответу на основании предшествующей информации

Таблица 3. *Интенсивность активации в ответ на запах лаванды и хвои*

Table 3. *Intensity of activation in response to lavender and pine scent*

Область коры		Лаванда (n=14)	Хвоя (n=14)	Соотношение (95% ДИ)
<i>Обонятельные области коры</i>				
ПОК	слева	$3,36 \pm 1,74$	$2,62 \pm 1,55$	0,78 (0,62–0,97)*
	справа	$4,18 \pm 1,88$	$3,11 \pm 1,50$	0,74 (0,58–0,92)*
ООК	слева	$1,86 \pm 1,24$	$2,46 \pm 1,42$	1,21 (1,03–1,42)**
	справа	$2,77 \pm 1,17$	$1,89 \pm 1,36$	0,68 (0,53–0,86)*
ОК	слева	$4,79 \pm 1,18$	$4,45 \pm 1,77$	0,93 (0,74–1,13)
	справа	$4,44 \pm 1,33$	$4,91 \pm 1,66$	1,11 (0,91–1,34)
<i>Двигательные области коры</i>				
ПМК	слева	$4,04 \pm 1,82$	$3,55 \pm 1,18$	0,88 (0,71–1,08)
	справа	$3,48 \pm 0,98$	$3,96 \pm 1,47$	1,14 (0,94–1,37)
ПК	слева	$3,97 \pm 1,56$	$3,06 \pm 0,87$	0,77 (0,61–0,96)*
	справа	$4,19 \pm 1,53$	$3,85 \pm 1,21$	0,92 (0,74–1,13)

Примечание. Активация на запах лаванды принята за 1; * — интенсивность активации на запах хвои ниже ($p < 0,037$); ** — интенсивность активации на запах хвои выше ($p = 0,047$).

о запахе. Ранее предположение о функциональных связях между грушевидной и двигательной корой было высказано G. Zhou и соавт. [10].

Интенсивность активации в ответ на запах лаванды и хвои. Запах лаванды чаще вызывал более интенсивную активацию, чем запах хвои. В пределах обонятельных структур это отчетливее выявлялось в первичной обонятельной коре. Во вторичных обонятельных зонах связь между запахом и интенсивностью активации становилась менее выраженной. Это может быть связано с тем, что ООК и ОК играют роль в эмоциональной оценке запахов и формировании обонятельных представлений, в связи с чем степень их активации может зависеть не только от природы обонятельного раздражителя, но и от предшествующих знаний о нем и опыта контакта с ним. Следует отметить, что в ранее выполненных исследованиях также отмечено, что разные запахи могут по-разному активировать первичную и вторичную обонятельную кору [21]. В двигательной коре активация на запах лаванды также была более интенсивной, но различий между полями 4 и 6 в интенсивности активации не было выявлено.

Межполушарные и гендерные различия. Межполушарные и гендерные особенности строения и функционирования ГМ показаны в ряде исследований [28–30]. Согласно полученным нами данным, оба запаха несколько чаще активировали правое полушарие, однако значимой межполушарной асимметрии не было выявлено. Одновременно

имелись гендерные различия: в обонятельной и двигательной коре активация была выше у женщин. Ранее D.M. Yousem и соавт. [31] показали наличие более низкого порога восприятия и распознавания запахов женщинами. По данным С. Zhang и соавт. [29], гендерные различия, определенные на основании фМРТ, включают разное состояние функциональных связей в покое и при активации как в пределах больших полушарий, в первую очередь теменных и затылочных долей, так и между полушариями. Интересно отметить, что полученные нами гендерные различия в большей степени были характерны для правого полушария, но в связи с малым количеством наблюдений эти результаты можно расценить как предварительные.

Заключение. Таким образом, применение фМРТ для изучения обоняния позволяет расширить представление о функциональных границах обонятельного анализатора и его связях с другими структурами в больших полушариях, мозжечке и стволе. Полученные в проведенном исследовании результаты дополняют уже имеющиеся данные и впервые показывают, что запахи лаванды и хвои кроме активации обонятельной коры приводят к активации полей 4 и 6, что отражает включение моторных и премоторных областей коры больших полушарий в оценку и обработку обонятельной информации. Дальнейшее изучение функциональных связей обонятельного анализатора с другими отделами головного мозга позволит глубже понять механизмы развития и течения нейродегенеративных и иных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang H, Ji D, Yin J, et al. Olfactory fMRI activation pattern across different concentrations changes in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2019 Jul 30;13:786. doi: 10.3389/fnins.2019.00786
- Zhang H, Chung TW, Wong FK, et al. Changes in the intranetwork and internetwork connectivity of the default mode network and olfactory network in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction. *Brain Sci.* 2022 Apr 18;12(4):511. doi: 10.3390/brainsci12040511
- Poplawsky AJ, Fukuda M, Kim SG. Foundations of layer-specific fMRI and investigations of neurophysiological activity in the laminarized neocortex and olfactory bulb of animal models. *Neuroimage.* 2019 Oct 1;199:718–29. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.023. Epub 2017 May 12.
- Zou LQ, van Harteveld TJ, Kringelbach ML, et al. The neural mechanism of hedonic processing and judgment of pleasant odors: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychology.* 2016 Nov;30(8):970–9. doi: 10.1037/neu0000292. Epub 2016 May 19.
- Uchida N, Poo C, Haddad R. Coding and transformations in the olfactory system. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:363–85. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-013941. Epub 2014 Jun 2.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, et al. Sex differences in human olfaction: a meta-analysis. *Front Psychol.* 2019 Feb 13;10:242. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00242
- Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron.* 2006 Dec 21;52(6):1097–108. doi: 10.1016/j.neuron.2006.10.026
- Masuo Y, Satou T, Takemoto H, Koike K. Smell and stress response in the brain: review of the connection between chemistry and neuropharmacology. *Molecules.* 2021 Apr 28;26(9):2571. doi: 10.3390/molecules26092571
- Johnson BN, Mainland JD, Sobel N. Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J Neurophysiol.* 2003 Aug;90(2):1084–94. doi: 10.1152/jn.00115.2003. Epub 2003 Apr 23.
- Zhou G, Lane G, Cooper SL, et al. Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife.* 2019 Jul 24;8:e47177. doi: 10.7554/eLife.47177
- Ciorba A, Hatzopoulos S, Cogliandolo C, et al. Functional magnetic resonance imaging in the olfactory perception of the same stimuli. *Life (Basel).* 2020 Dec 25;11(1):11. doi: 10.3390/life11010011
- Zhang ZH, Liu X, Jing B, et al. Cerebellar involvement in olfaction: an fMRI study. *J Neuroimaging.* 2021 May;31(3):517–23. doi: 10.1111/jon.12843. Epub 2021 Mar 30.
- Gottfried JA, Dolan RJ. The nose smells what the eye sees: crossmodal visual facilitation of human olfactory perception. *Neuron.* 2003 Jul 17;39(2):375–86. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00392-1
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci.* 2008 May 14;28(20):5257–67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008
- Lindquist MA, Meng Loh J, Atlas LY, Wager TD. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *Neuroimage.* 2009 Mar;45(1 Suppl):S187–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.065. Epub 2008 Nov 21.
- Salek KE, Hassan IS, Kotrotsou A, et al. Silent sentence completion shows superiority localizing Wernicke's area and activation patterns of distinct language paradigms correlate with genomics: prospective study. *Sci Rep.* 2017 Sep 21;7(1):12054. doi: 10.1038/s41598-017-11192-2
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature.* 1998 Mar 19;392(6673):282–6. doi: 10.1038/32654
- Gottfried JA, Zald DH. On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Dec 15;50(2):287–304. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2005.08.004. Epub 2005 Oct 6.

19. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, et al. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage*. 2020 Feb 1;206:116189. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189. Epub 2019 Sep 12.
20. Brodmann K. Brodmann's: localisation in the cerebral cortex. New York: Springer; 2007.
21. Fjaeldstad A, Fernandes HM, Van Hartevelt TJ, et al. Brain fingerprints of olfaction: a novel structural method for assessing olfactory cortical networks in health and disease. *Sci Rep*. 2017 Feb 14;7:42534. doi: 10.1038/srep42534
22. Wang J, Sun X, Yang QX. Early aging effect on the function of the human central olfactory system. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Aug 1;72(8):1007-14. doi: 10.1093/gerona/glw104
23. Su M, Wang S, Fang W, et al. Alterations in the limbic/paralimbic cortices of Parkinson's disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Jul;21(7):698-703. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.006. Epub 2015 Apr 18.
24. Steffener J, Motter JN, Tabert MH, Devanand DP. Odorant-induced brain activation as a function of normal aging and Alzheimer's disease: A preliminary study. *Behav Brain Res*. 2021 Mar 26;402:113078. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113078. Epub 2021 Jan 5.
25. Yunpeng Z, Han P, Joshi A, Hummel T. Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Feb;278(2):379-87. doi: 10.1007/s00405-020-06233-y. Epub 2020 Aug 14.
26. Kollndorfer K, Jakab A, Mueller CA, et al. Effects of chronic peripheral olfactory loss on functional brain networks. *Neuroscience*. 2015 Dec 3;310:589-99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.045. Epub 2015 Sep 28.
27. Reichert JL, Postma EM, Smeets PAM, et al. Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks – An fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2018 Aug;39(8):3166-77. doi: 10.1002/hbm.24067. Epub 2018 Mar 30.
28. Боголепова ИН, Малофеева ЛИ, Свешников АВ, Ловчицкая АО. Нейронная организация корковых полей как показатель межполушарной асимметрии мозга мужчин и женщин. *Асимметрия*. 2017;(11):5-16.
29. Zhang C, Cahill ND, Arbabshirani MR, et al. Sex and age effects of functional connectivity in early adulthood. *Brain Connect*. 2016 Nov;6(9):700-13. doi: 10.1089/brain.2016.0429. Epub 2016 Sep 30.
30. Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T, et al; ENIGMA Laterality Working Group. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 May 29;115(22):E5154-E5163. doi: 10.1073/pnas.1718418115. Epub 2018 May 15.
31. Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, et al. Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res*. 1999 Feb 13;818(2):480-7. doi: 10.1016/s0006-8993(98)01276-1

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.10.2024 / 20.01.2025 / 21.01.2025

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.

Долгушин М.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Демьянов А.П. <https://orcid.org/0009-0003-1779-9234>

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

Дворянчиков А.В. <https://orcid.org/0009-0009-0678-7821>

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>

Малыхина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2593-5481>

Таирова Р.Т. <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

Прищепина К.А. <https://orcid.org/0009-0009-4522-161X>

Белоусов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>

Болевая невропатия лучевого нерва с фокальной констрикцией по типу «песочные часы» как вариант дистальной невралгической амиотрофии



Дружинина Е.С.¹, Дружинин Д.С.², Роговская Ю.В.³,
Карапетян А.С.⁴, Воробьева С.А.¹, Заваденко Н.Н.¹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна
педиатрического факультета ФGAOY BO «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

³патологоанатомическое отделение OGAUZ «Томский областной онкологический диспансер», Томск;

⁴Центр хирургии кисти и реконструктивной микрохирургии ГБУЗ г. Москвы
«Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 150006, Ярославль, ул. Революционная, 6;

³Россия, 634009, Томск, ул. Розы Люксембург, 24а; ⁴Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, 4

Невралгическая амиотрофия (НА; синдром Персейдж–Тернера) – аутоиммунная мультифокальная болевая невропатия с классической картиной поражения ветвей плечевого сплетения у большинства пациентов. Случаи распределения двигательного и сенсорного дефицита ниже локтевого сустава объединяются в отдельную форму – дистальная НА. Такие пациенты хуже восстанавливаются и требуют хирургического лечения, в отличие от больных с классической формой НА.

Цель исследования – описать клинические и инструментальные характеристики пациентов с фокальной констрикцией периферических нервов (ФКПН) по типу «песочные часы» в лучевом нерве (ЛН).

Материал и методы. Проанализированы клинические, электрофизиологические и нейровизуализационные данные 24 пациентов с болевой невропатией ЛН (пять женщин и 19 мужчин; средний возраст – 41,9±15,5 года). Средний срок постановки диагноза от начала боли составил 10,8 мес (медиана – 5 мес; минимально – 4 дня, максимально – 5 лет 8 мес). Медикаментозную терапию глюкокортикоидами (ГК) получали восемь пациентов (33%). Девять пациентов прооперированы. Группу контроля составили 60 человек, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Все пациенты предъявляли жалобы на невропатическую боль в пораженной верхней конечности интенсивностью в среднем 9,4 (медиана – 9,5) по визуальной аналоговой шкале. Длительность болевого синдрома составила в среднем 13,4 дня (медиана – 12,5 дня). У всех пациентов выявлены изменения по данным электромиографии в мышцах пораженной стороны в виде хронической денервации. При магнитно-резонансной томографии нервных стволов, проведенной 12 пациентам, у пяти из них (41,6%) не обнаружено изменений на пораженной стороне, еще у пяти пациентов (41,6%) выявлен отек нервных стволов, у одного пациента (8,3%) – атрофия соответствующих мышц и у одного (8,3%) – ФКПН. При сравнении средних значений площади поперечного сечения пораженной и непораженной стороны по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено значимое увеличение ЛН на пораженной стороне ($p=0,027$); при сравнении пораженной и непораженной сторон пациентов с группой контроля не выявлено статистически значимых различий. У 19 пациентов обнаружена ФКПН в ЛН, в двух случаях – с двух сторон. Восстановились полностью четыре пациента, трое из которых (75%) получали ГК, двое (50%) – были прооперированы. Неполное восстановление отмечено у 12 (50%) пациентов. Не восстановились восемь больных (33%), из них только один получал ГК, четверо были прооперированы. Среди прооперированных пять пациентов (55,6%) восстановились полностью или частично; 44,4% – не восстановились. Средний срок наблюдения за этими больными составил 10,2±2,9 мес.

Заключение. Болевая невропатия ЛН – это вариант НА, морфологическим проявлением которой является феномен ФКПН, выявляемый при УЗИ периферических нервов. Использование УЗИ облегчает диагностику заболевания, что ведет к более ранней постановке диагноза и, как следствие, более благоприятному прогнозу. При обнаружении ФКПН следует отдать предпочтение хирургическому лечению.

Ключевые слова: невралгическая амиотрофия; синдром Персейдж–Тернера; ультразвуковое исследование периферических нервов; электромиография; фокальная констрикция периферического нерва.

Контакты: Евгения Сергеевна Дружинина; i@edruzhinina.ru

Для ссылки: Дружинина ЕС, Дружинин ДС, Роговская ЮВ, Карапетян АС, Воробьева СА, Заваденко НН. Болевая невропатия лучевого нерва с фокальной констрикцией по типу «песочные часы» как вариант дистальной невралгической амиотрофии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-49-56

Painful radial nerve neuropathy with focal hourglass-like nerve constriction as a variant of distal neuralgic amyotrophy
Druzhinina E.S.¹, Druzhinin D.S.², Rogovskaya Yu.V.³, Karapetyan A.S.⁴, Vorobeva S.A.¹, Zavadenko N.N.¹

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after academician L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl;

³Department of Pathology, Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk; ⁴Hand Surgery and Reconstructive Microsurgery Center, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Healthcare, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

³24a, Rosy Luxemburg St., Tomsk 634009; ⁴4, Kolomenskiy Proezd, Moscow 115446, Russia

Neuralgic amyotrophy (NA, Parsonage-Turner syndrome) is an autoimmune multifocal painful neuropathy that has a classic pattern of brachial plexus involvement in most patients. Cases in which motor and sensory deficits occur below the elbow joint are classified as a separate form – distal NA. In contrast to the classic pattern of NA, patients with distal NA recover less well and require surgical treatment.

Objective: to describe the clinical and instrumental characteristics of patients with focal hourglass-like nerve constriction (FHNC) of the radial nerve.

Material and methods. The clinical, electrophysiological and neuroimaging data of 24 patients with painful radial nerve neuropathy (5 women and 19 men, mean age 41.9 ± 15.5 years) were analyzed. The average time from onset of pain to diagnosis was 10.8 months (median 5 months; minimum 4 days, maximum 5 years and 8 months). Glucocorticoids (GC) were taken by 8 patients (33%). Nine patients underwent surgery. The control group consisted of 60 individuals matched for age and gender.

Results. All patients complained of neuropathic pain in the affected upper extremity with an average intensity of 9.4 (median 9.5) on the visual analogue scale (VAS). The duration of the pain syndrome was on average 13.4 days (median 12.5 days). According to electromyographic data, all patients showed changes in the muscles of the affected side in the form of chronic denervation. MRI of the nerve trunks in 12 patients, revealed no changes on the affected side in 5 patients (41.6 %). Edema of the nerve trunks was found in 5 patients (41.6%). Muscle atrophy was found in one patient (8.3%) and one patient (8.3%) had FHNC. Comparison of the ultrasound data of the cross-sectional area (CSA) of the affected and unaffected sides showed a significant enlargement of the radial nerve on the affected side ($p=0.027$); no statistically significant differences were found when comparing the affected and unaffected sides with the control group. FHNC in the radial nerve was found in 19 patients, with both sides affected in two cases.

Four patients recovered completely, 3 of them (75 %) received GC and 2 (50 %) underwent surgery. Incomplete recovery was observed in 12 patients (50%). Eight patients (33%) did not recover, of whom only one received GC, while 4 (50%) underwent surgery. Of the patients who underwent surgery, 5 patients (55.6%) recovered completely or partially, 44% did not recover. The mean follow-up time was 10.2 ± 2.9 months.

Conclusions. Radial nerve painful neuropathy is a variant of NA whose morphological manifestation is the phenomenon of FHNC detected by ultrasound in the peripheral nerves. The use of ultrasound facilitates the diagnosis of the disease, leading to an earlier diagnosis and consequently to a more favorable prognosis. Surgical treatment should be favored in cases of FHNC.

Keywords: neuralgic amyotrophy; Parsonage-Turner syndrome; ultrasound of the peripheral nerve; electromyography; hourglass-like nerve constriction.

Contact: Evgeniya Sergeevna Druzhinina; i@edruzhinina.ru

For reference: Druzhinina ES, Druzhinin DS, Rogovskaya YuV, Karapetyan AS, Vorobeva SA, Zavadenko NN. Painful radial nerve neuropathy with focal hourglass-like nerve constriction as a variant of distal neuralgic amyotrophy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-49-56

Невралгическая амиотрофия (НА), или синдром Персонейдж–Тернера, представляет собой болевую аутоиммунную мультифокальную невропатию с классической картиной поражения плечевого сплетения (ПС). Многочисленные исследования этого заболевания показывают, что помимо ПС могут вовлекаться и другие нервы, в том числе черепные и ветви поясничного и крестцового сплетений [1, 2]. Этиопатогенез НА до конца не ясен, однако показано участие аутоиммунных, генетических факторов, а также обсуждаются инфекционные и механические процессы [3]. Течение НА трехфазное: фаза боли, фаза мышечной слабости и атрофий и фаза восстановления. Однако границы между фазами боли и мышечной слабости у каждого пациента индивидуальны, тогда как для фазы восстановления определены сроки – 6 мес и более [2]. До 2014 г. основным фенотипом болезни считалась клиническая картина поражения ветвей ПС, а также отдельных нервов, например добавочного, вовлечение которых в патологический процесс было крайне редким.

После выхода работы У. Рип и соавт. [4], в которой были описаны 42 пациента с фокальными констрикциями периферических нервов (ФКПН) и показана схожесть клинической картины с синдромом Персонейдж–Тернера, стали выделять отдельный фенотип НА – дистальную форму НА.

При этом фенотипе НА с формированием ФКПН по типу «песочные часы» с морфологическим субстратом в виде лимфоцитарной инфильтрации чаще поражается лучевой нерв (ЛН), как общий ствол, так и его моторная ветвь – задний межкостный нерв (ЗМН), а также срединный нерв с поражением его моторной ветви – переднего межкостного нерва (ПМН) [5–8]. Клиническая картина характеризуется развитием невропатической боли и, как правило, одновременным двигательным дефицитом. В отличие от классической картины НА, пациенты с дистальной формой НА хуже восстанавливаются и требуют хирургического лечения [9], которое рекомендуется проводить как можно раньше [10]. Кроме того, в российской литературе синдром Персо-

нейдж—Тернера представлен описанием отдельных клинических случаев как с классическим фенотипом, так и с дистальным НА [11–13].

Цель исследования — описать клинические и инструментальные характеристики пациентов с ФКПН по типу «песочные часы» в ЛН в российской популяции.

Материал и методы. С июня 2019 г. по апрель 2024 г. наблюдались 24 пациента с болевой нейропатией ЛН (пять женщин и 19 мужчин в возрасте от 19 до 72 лет, средний возраст — $41,9 \pm 15,5$ года).

Интенсивность невропатического болевого синдрома оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Оценка двигательного дефицита проведена по Шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale for Muscle Strength, MRC) — пятибалльной шкале с оценкой силы в баллах (0 баллов — парез; 5 баллов — норма).

При первичном обращении всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов на ультразвуковом сканере Sonoscape S20 (Китай) с линейным датчиком 8–15 МГц с двух сторон на протяжении с оценкой площади поперечного сечения (ППС) срединного нерва в стандартных точках измерения: MN1 — запястье, MN2 — круглый пронатор, MN3 — середина плеча по медиальной поверхности, а также спинномозговых нервов [14]. Группу контроля составили 60 человек, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы. ППС периферических нервов оценивали с помощью встроенной автоматической функции Trace Shift. У всех пациентов с двух сторон на протяжении оценивался ЛН с целью поиска ФКПН.

Электромиография (ЭМГ) проведена всем больным на миографе «Нейро МВП-4» («Нейрософт», Россия) на разных этапах болезни для определения объема вовлеченных периферических нервов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл проведена 12 пациентам с оценкой наличия изменений нервных стволов ПС в режимах T2 и STIR в виде усиления МР-сигнала, оценкой наличия мышечных атрофий — в режиме T1.

Глюкокортикоиды (ГК) получали восемь пациентов (33%), из них пять (20,5%) — в острую фазу. Девять больных (37,5%) получили хирургическое лечение, которое включало в себя микрохирургический невролиз, аутонервную пластику пораженного нерва, иссечение зоны ФКПН и микрохирургический шов.

Средний срок наблюдения составил 14,2 мес (медиана — 11 мес).

Гистологическое исследование выполнено всем прооперированным пациентам.

Парафиновые срезы фиксированного в нейтральном забуференном формалине фрагмента ЛН окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось в иммунопейнере BONDMax (Leica) с использованием антител к CD4 (клон 4B12; Leica), CD8 (клон 4B11; Leica), CD20 (клон L26; Leica), CD68 (клон 514H12; Leica), белку S100 (клон 4C4.9; DBS).

Подсчет клеток инфильтрата осуществлялся в 10 полях зрения с определением среднего количества клеток в одном поле зрения при оптическом увеличении $\times 400$ (HPF). Результаты представлены в баллах: 1 балл — 1–9 кле-

ток, 2 балла — 10–49 клеток, 3 балла — 50 клеток и более в 1 HPF. Изменение количества S100⁺-клеток оценено полуколичественным методом: слабое — до 20%, умеренное — 20–40%, выраженное — более 40%.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Для сравнения количественных данных в не связанных между собой выборках использовался t-критерий Стьюдента, в связанных между собой выборках — парный t-критерий Стьюдента.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (протокол №209 от 28.06.2021).

Результаты. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Все пациенты предъявляли жалобы на невропатическую боль в пораженной верхней конечности интенсивностью в среднем 9,4 балла (медиана — 9,5 балла) по ВАШ. Длительность болевого синдрома составила в среднем 13,4 дня (медиана — 12,5 дня). Только один пациент предъявлял жалобы на нарушения чувствительности в зоне иннервации пораженного ЛН. Степень мышечной слабости при первичном осмотре у большинства пациентов (87,5%) составила от 0 до 3 баллов по шкале MRC (табл. 2). У 50% обследованных отмечен в анамнезе провоцирующий фактор. Распределение мышечной слабости у 12 (50%) пациентов было ограничено зоной иннервации ЛН, а у 12 (50%) помимо ЛН вовлекались ветви ПС, мышечно-кожного нерва и ПМН.

Средний срок постановки диагноза от начала боли составил 10,8 мес (медиана — 5 мес; минимально — 4 дня, максимально — 5 лет и 8 мес), при этом только 29% пациентов диагноз поставлен в фазу боли, 41,6% пациентов — более чем через 6 мес.

У всех пациентов на пораженной стороне по данным ЭМГ отмечены изменения в виде перестройки двигательных единиц по нейрогенному типу и наличие спонтанной активности разной степени выраженности в мышцах, иннервируемых пораженным ЛН. У пациентов с дополнительным вовлечением других нервов также выявлены аналогичные изменения в соответствующих мышцах. При поражении общего ствола ЛН не регистрировался сенсорный потенциал, кроме случая №7, где при поражении общего ствола ЛН сенсорный потенциал оставался сохранным и было подвержено интраоперационно отхождению сенсорной ветви ЛН выше обнаруженной ФКПН. Ни у одного из пациентов не было выявлено снижения скорости проведения нервного импульса по исследованным нервным волокнам.

МРТ нервных стволов не выявила изменений на пораженной стороне в половине случаев ($n=5$; 41,6%). У пяти пациентов (41,6%) обнаружен отек нервных стволов: у чет-

верых — в острой фазе, у одного — в фазе атрофий и мышечной слабости. Атрофии соответствующих мышц обнаружены у одного пациента (8,3%) и у одного выявлена ФКПН. Во всех случаях при обнаружении изменений исследование проведено на томографе с напряженностью поля 3 Тл, однако у двух пациентов изменений не выявлено, при этом исследование также выполнено на томографе 3 Тл (одно — в фазе восстановления и одно — в фазе атрофий).

По данным УЗИ у 19 пациентов обнаружена ФКПН по типу «песочные часы» в ЛН, в двух случаях — с двух сторон.

При УЗИ спинномозговых, срединных и лучевых нервов при сравнении средних значений ППС пораженной и непораженной стороны выявлено значимое увеличение ЛН на пораженной стороне. При сравнении пораженной и непораженной сторон и значений контрольной группы не обнаружено статистически значимой разницы для всех исследованных нервов и уровней измерений (табл. 3).

Восстановились полностью четыре пациента, трое (75%) получали ГК, двое (50%) были прооперированы. Неполное восстановление отмечено у 12 (50%) пациентов.

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов*

Table 1. *Patient's characteristics*

Номер наблюдения	Возраст, годы	Пол	Пораженная сторона	Пораженный уровень	Интенсивность болевого синдрома по ВАШ	Длительность боли, дни	Число атак	Провоцирующее событие	Мышечная слабость*	Сроки постановки диагноза, мес
1	55	М	Л	ЛН	10	21	1	Нет	3	4
2	33	М	Л	ЛН + ПС	10	42	1	Да	3	6
3	22	М	П	ЛН + МКН	9	7	1	Да	3	8
4	41	М	ПЛ	ЛН + МКН	9	12	2	Нет	3	36
5	52	Ж	П	ЛН	9	3	1	Нет	1	6
6	35	М	Л	ЛН	7	8	1	Да	3	6
7	35	Ж	Л	ЛН	10	3	1	Да	2	0,16
8	34	М	ЛП	ЛН	10	14	2	Нет	3	1
9	52	М	П	ЛН	10	21	2	Нет	2	14
10	56	М	П	ЛН	10	21	2	Нет	3	5
11	33	М	Л	ЛН + ПС	9	3	1	Нет	2	3
12	22	Ж	Л	ЛН + ПС	9	4	1	Да	3	3
13	27	М	Л	ЛН + ПС	10	7	1	Да	1	3
14	72	Ж	Л	ЛН + ПС	9	1	1	Да	2	42
15	38	М	П	ЛН	10	30	1	Да	3	5
16	49	М	П	ЛН + ПС	9	38	2	Да	2	1,5
17	58	М	Л	ЛН + ПС	10	14	1	Нет	2	0,13
18	40	М	Л	ЗМН	10	13	1	Да	2	14
19	43	М	Л	ЛН	10	14	1	Да	3	5
20	23	М	П	ЗМН + ПС	10	4	1	Нет	1	21
21	68	М	Л	ЛН + ПС	9	14	1	Нет	3	1
22	19	Ж	П	ЛН	9	5	1	Нет	3	70
23	68	М	П	ЛН	9	3	1	Нет	3	4
24	31	М	Л	ЗМН + ПМН	9	7	1	Да	3	2

Примечание. Л — левая сторона; П — правая сторона; МКН — мышечно-кожный нерв. *Оценка мышечной слабости по MRC: 1 — легкий парез (4 балла); 2 — умеренный парез (2–3 балла); 3 — тяжелый парез/плегия (0–1 балл).

Не восстановились восемь больных (33%), из них только один получал ГК, четверо (50%) были прооперированы (см. табл. 2). Среди прооперированных пациентов 44% не восстановились, 55,6% восстановились полностью или частично, при этом средний срок наблюдения за этими больными составил $10,2 \pm 2,9$ мес.

У всех девяти прооперированных пациентов обнаружена лейкоцитарная инфильтрация (табл. 4). Иммуногистохимическое исследование выполнено шести пациентам, из них четверым — с использованием антител к CD4, CD8, CD20, CD68, белку S100, двоим — только к CD68. Среди клеток инфильтрата во всех случаях преобладали CD8⁺-

лимфоциты и макрофаги (CD68⁺) с тенденцией к периваскулярному расположению. Во всех исследованных образцах в небольшом количестве определялись CD20⁺- и CD4⁺-лимфоциты (см. рисунок). В трех случаях имело место умеренное либо слабое очаговое снижение плотности S100⁺-клеток, в одном случае — очаговая пролиферация S100⁺-клеток.

Обсуждение. Болевая нетравматическая невропатия ЛН как вариант дистальной НА стоит на втором месте по частоте встречаемости после поражения ПМН и составляет 5% от всех случаев НА [15], при этом процесс, как правило, односторонний, но могут одновременно или последо-

тельно вовлекаться два ЛН [15, 16]. При осмотре пациента помимо основного двигательного дефицита в мышцах, иннервируемых ЛН или его ветвью ЗМН, могут вовлекаться и другие нервы (ПМН, ветви ПС), что доказывает мультифокальный характер заболевания и подтверждается методами нейровизуализации [4, 17, 18]. Так, в обследованной нами группе пациентов в половине случаев кроме ЛН вовлекались и другие периферические нервы.

Большинство пациентов не предъявляют жалобы на онемение, несмотря на отсутствие сенсорного потенциала при электрофизиологическом исследовании, что объясняется небольшими участками нарушений чувствительности и их игнорированием на фоне выраженного невропатического болевого синдрома [19]. В нашей когорте больных только один пациент с билатеральным вовлечением ЛН жаловался на чувство онемения.

Нейрофизиологическое тестирование у пациентов с НА направлено прежде всего на исключение альтернативной причины поражения периферических нервов и должно учитывать сроки проведения обследования для игольчатой ЭМГ — не менее 10 дней от момента появления симптомов, что объясняется временем возникновения валлеровской дегенерации аксонов после острого повреждения нерва [8]. Во всех случаях у наших пациентов при одностороннем поражении выявлялись признаки денервации и реиннервации в мышцах, иннервируемых ЛН и его ветвью — ЗМН, а при билатеральном поражении (с двух сторон) также отмечена сохранность сенсорного ответа при тестировании ЛН в случаях вовлечения ЗМН. Аналогичные результаты получены в многих исследованиях [2, 8, 15]. В единичных рабо-

Таблица 2. Данные о лечении и исходе заболевания
Table 2. Data on treatment and disease outcomes

Номер наблюдения	Длительность боли, дни	Время до назначения ГК от начала боли, дни	Суточная доза ГК в пересчете на метилпреднизолон, мг	Время наблюдения после последней атаки, мес	Время после хирургического лечения, мес	Исход*
1	21	—	—	12	6	0
2	42	—	—	6	—	0
3	7	—	—	9	10	1
4	21	14	60	36	—	1
5	3	—	—	12	—	0
6	8	—	—	12	8	0
7	3	1	1000	12	1	2
8	14	30	1000	12	1	0
9	21	14	60	12	—	1
10	21	—	—	5	6	0
11	3	90	60	12	—	1
12	4	—	—	10	3	1
13	7	—	—	6	—	1
14	1	—	—	42	—	0
15	30	—	—	6	36	2
16	38	24	48	5	—	2
17	14	4	42,7	7	—	2
18	13	2	10,7	9	—	1
19	14	—	—	12	6,2	1
20	4	—	—	21	—	1
21	14	—	—	4	—	0
22	5	—	—	70	—	1
23	3	—	—	4	—	1
24	7	—	—	4	—	1

Примечание. *Исходы: 2 — восстановление; 1 — неполное восстановление; 0 — отсутствие восстановления.

тах отмечено нарушение скорости проведения у пациентов с ФКПН в ЛН [16], от мягких нарушений (менее 20% от нижней границы нормы) до сильного снижения скорости проведения (более 60% от нижней границы нормы), при этом дистальные моторные ответы были ниже 0,5 мВ, и авторы никак не комментировали полученные результаты. Снижение скорости проведения по нерву при аксональной дегенерации менее 25% от нижней границы нормы допустимо и объясняется гибелью быстропроводящих аксонов [20].

У пациентов с НА по результатам МРТ с напряженностью магнитного поля не более 1,5 Тл можно выявить отек нервных стволов и атрофию пораженных мышц в виде усиления МР-сигнала в T2-взвешенных последовательностях в среднем у 8% пациентов [2, 17]. Использование магнитно-

резонансной нейрографии с модификацией режима DWI — режимом DWIBS (diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression — диффузионно-взвешенное изображение всего тела с подавлением фонового сигнала тела) — позволяет у 90% пациентов с НА обнаружить изменения в течение 90 дней после болевой атаки [18]. У наших пациентов изменения обнаруживались в 58,4% случаев при использовании томографии с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Несмотря на использование МРТ высокого разрешения у наших больных и поставленную перед радиологом задачу — выявить ФКПН, нам во многих случаях не удалось обнаружить ее. Вероятнее всего, это связано с особенностью проведения исследования: толщина томографических срезов составила 4 мм, что недостаточно для обнаружения ФКПН [18].

Таблица 3. Значения ППС периферических нервов по данным УЗИ, мм², M±SD

Table 3. Values of the cross-sectional area of the peripheral nerves according to the ultrasound data, mm², M±SD

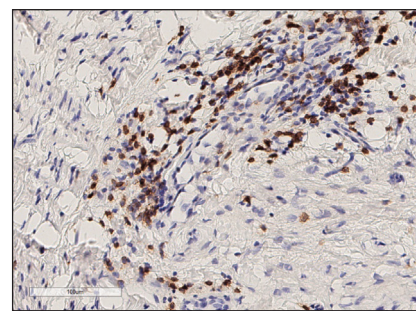
Уровень измерения	Пораженная сторона (n=24) 1	Непораженная сторона (n=24) 2	Контроль (n=60) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
C _v	8,44±2,28	7,68±2,15	7,41±0,71	0,32	0,66	0,90
C _{vi}	10,43±3,40	9,11±2,08	8,39±1,74	0,34	0,59	0,79
C _{vii}	10,89±2,96	9,68±2,39	10,07±1,94	0,26	0,81	0,89
MN1	9,20±2,89	8,72±2,06	8,34±1,17	0,65	0,78	0,87
MN2	8,27±2,10	8,34±1,50	8,22±1,58	0,87	0,98	0,95
MN3	11,15±3,96	10,23±2,36	9,04±1,49	0,54	0,61	0,67
R	11,89±6,06	7,38±2,62	6,72±1,36	0,027*	0,4	0,82

Таблица 4. Результаты гистологического исследования
Table 4. Histopathological features

Номер наблюдения	Клетки инфильтрата	Клетки воспалительного инфильтрата*				S100 ⁺ -клетки
		CD4	CD8	CD68	CD20	
1	2	1	2	2	1	↓ очаговое, слабое
3	1	1	1	1	1	↑ очаговое, умеренное
6	2	1	2	2	1	↓ очаговое, слабое
7	1	—	—	1	—	—
8	3	—	—	—	—	—
10	2	—	—	—	—	—
12	2	—	—	—	—	—
15	1	—	—	1	—	—
19	3	2	0	3	1	↓ очаговое, умеренное

Примечание. Результаты представлены в баллах: 1 балл — 1–9 клеток, 2 балла — 10–49 клеток, 3 балла — 50 клеток и более в одном поле зрения при оптическом увеличении ×400 (HPF). Изменение количества S100⁺-клеток оценено полуколичественным методом: слабое — до 20%, умеренное — 20–40%, выраженное — более 40%. * — иммуногистохимическое исследование.

Увеличение ППС по данным УЗИ нервных стволов у пациентов с НА на пораженной и непораженной стороне по сравнению с группой контроля описано в литературе [21], однако в нашем исследовании отмечено значимое увеличение только ЛН на пораженной стороне при сравнении с непораженной стороной и с группой контроля. Возможно, это связано с тем, что в нашу работу мы включили пациентов только с дистальной формой НА, тогда как в работе M. van Rosmalen и соавт. [21] такого разделения не было. И в нашем исследовании, и в работе M. van Rosmalen и соавт. большинство включенных в исследование пациентов были осмотрены в фазе восстановления, т. е. через 6 мес и более после появления боли. Значимость УЗИ периферических



Периваскулярная инфильтрация образца CD8⁺-лимфоцитами (коричневый цвет). Иммуногистохимическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100
Perivascular CD8⁺ lymphocytic infiltration (brown). Immunohistochemical study. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×100

³Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

нервов для пациентов с НА показана и в работе Z. Aganyi и соавт. [22], которыми проводился поиск фокальных изменений в периферических нервах.

Не у всех пациентов с нетравматической болевой невропатией ЛН как вариантом НА при проведении УЗИ обнаруживается ФКПН [23, 24], в 26% случаев УЗИ не выявляет фокальных изменений в ЛН, что сопряжено с хорошим прогнозом для восстановления двигательной функции — 67% [25]. В пяти случаях мы не обнаружили ФКПН ЛН по данным УЗИ, трое из этих пациентов восстановились полностью, двое — до силы мышц 3 балла по шкале MRC.

В настоящее время считается, что пациенты с ФКПН, которым было проведено хирургическое лечение, имеют значительное улучшение двигательной функции по сравнению с пациентами, получающими консервативную терапию [9, 26]. В нашей когорте больных в 55,6% случаев также отмечено улучшение в результате проведенного оперативного лечения.

При гистологическом исследовании во всех случаях отмечалась лейкоцитарная инфильтрация, расположенная

периваскулярно в периневрии и эндоневрии, что доказывает воспалительный характер невропатии. При иммуногистохимическом анализе показано, что клетки инфильтрата представлены преимущественно макрофагами. Кроме CD68, отмечалось умеренное количество CD8, единичные клетки CD4 и CD20, роль которых именно при невропатиях на сегодняшний день не ясна и активно обсуждается в литературе [27, 28]. Аналогичные результаты получены в одном из самых больших исследований с гистологической характеристикой 15 случаев [4].

Заключение. Болевая невропатия ЛН — это вариант дистальной формы НА, морфологическим проявлением которой служит феномен ФКПН, выявляемый при УЗИ периферических нервов. В представленной работе продемонстрирована ценность УЗИ периферических нервов в выявлении непосредственно феномена ФКПН в ЛН в 80% наблюдений. По результатам гистологического исследования, данный феномен был связан с воспалением. Хирургическое лечение в 62,5% случаев привело к улучшению двигательной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve*. 2016 Mar;53(3):337-50. doi: 10.1002/mus.25008. Epub 2016 Jan 20.
2. Seror P. Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):153-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.03.005. Epub 2016 Jun 2.
3. Smith CC, Bevelacqua AC. Challenging pain syndromes: Parsonage-Turner syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014 May;25(2):265-77. doi: 10.1016/j.pmr.2014.01.001. Epub 2014 Mar 18.
4. Pan Y, Wang S, Zheng D, et al. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery*. 2014 Jul;75(1):10-22. doi: 10.1227/NEU.0000000000000350
5. Krishnan KR, Sneag DB, Feinberg JH, et al. Anterior Interosseous Nerve Syndrome Reconsidered: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev*. 2020 Sep;8(9):e2000011. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00011
6. Bae DW, Kang SH, An JY. Spontaneous radial nerve palsy showing torsion in the radial nerve trunk and edema in the posterior interosseous nerve. *Acta Neurol Belg*. 2022 Aug;122(4):1077-9. doi: 10.1007/s13760-020-01583-0. Epub 2021 Feb 17.
7. Bretas F, Araujo GCS, Ugarte ON, Acioly MA. Spontaneous radial nerve palsy with hourglass-like constriction. *BMJ Case Rep*. 2023 Aug 8;16(8):e253537. doi: 10.1136/bcr-2022-253537.
8. Granata G, Tomasello F, Sciarra MA, et al. Neuralgic Amyotrophy and Hourglass Nerve Constriction/Nerve Torsion: Two Sides of the Same Coin? A Clinical Review. *Brain Sci*. 2024 Jan 10;14(1):67. doi: 10.3390/brainsci14010067
9. Wang Y, Liu T, Song L, et al. Spontaneous peripheral nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction in the upper extremity. *J Neurosurg*. 2019 Jan 4;131(6):1876-86. doi: 10.3171/2018.8.JNS18419
10. Pöschl P, Pham M, Pedro MT, Antoniadis G. Neuralgische Amyotrophie — eine entzündliche Neuropathie und ihre operative Behandlung [Neuralgic amyotrophy: an inflammatory and its surgical treatment]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2024 Feb;56(1):40-8. doi: 10.1055/a-2226-4260. Epub 2024 Jan 25 (In Germ.).
11. Бушкова ЮВ, Стаховская ЛВ, Ковражкина ЕА, Шурдумова МХ. Острая идиопатическая невралгическая амиотрофия: синдром Персонейджа—Тернера. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):78-83. doi: 10.26442/2075-1753_2018.2.78-83 [Bushkova YuV, Stakhovskaya LV, Kovrazhkina EA, Shurdumova MKh. Idiopathic neuralgic amyotrophy: Parsonage-Turner syndrome. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):78-83. doi: 10.26442/2075-1753_2018.2.78-83 (In Russ.)].
12. Ковражкина ЕА, Абрамова ТА, Сердюк АВ, Лелюк ВГ. Случай рецидивирующей острой идиопатической невралгической амиотрофии Персонейджа—Тернера. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):879-83. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201158 [Kovrazhkina EA, Abramova TA, Serdyuk AV, Lelyuk VG. Parsonage-Turner recurrent acute idiopathic neuralgic amyotrophy case. Case report. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):879-83. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201158 (In Russ.)].
13. Ким ВЭ, Шток АВ, Салтыкова ВГ. Диагностика и лечение паралича, вызванного интрафасцикулярным перекрутом периферического нерва: два клинических наблюдения и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2022;86(1):74-80. doi: 10.17116/neiro20228601174 [Kim VE, Shtok AV, Saltykova VG. Diagnosis and treatment of paralysis following intrafascicular peripheral nerve torsion: two clinical observations and a literature review. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2022;86(1):74-80. doi: 10.17116/neiro20228601174 (In Russ.)].
14. Наумова ЕС, Дружинин ДС, Никитин СС. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):55-61. doi: 10.18454/ACEN.2017.1.6162 [Naumova ES, Nikitin SS, Druzhinin DS. Quantitative sonographic parameters of the peripheral nerves in healthy individuals. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):55-61. doi: 10.18454/ACEN.2017.1.6162 (In Russ.)].
15. Van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):438-50. doi: 10.1093/brain/awh722. Epub 2005 Dec 21.
16. Rusin G, Morga R, Spaczynska-Boczar M, et al. Neuralgic amyotrophy with bilateral radial nerve torsion: A unique case and review of the literature. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023 Nov-Dec;38(9):707-10. doi: 10.1016/j.nrleng.2022.11.002
17. Sneag DB, Rancy SK, Wolfe SW, et al. Brachial plexitis or neuritis? MRI features of lesion distribution in Parsonage-Turner syndrome. *Muscle Nerve*. 2018 Sep;58(3):359-66. doi: 10.1002/mus.26108. Epub 2018 Mar 25.

18. Ripellino P, Aranyi Z, van Alfen N, et al. Imaging of neuralgic amyotrophy in the acute phase. *Muscle Nerve*. 2022 Dec;66(6):709-14. doi: 10.1002/mus.27732. Epub 2022 Oct 25.
19. Gstoettner C, Mayer JA, Rassam S, et al. Neuralgic amyotrophy: a paradigm shift in diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):879-88. doi: 10.1136/jnnp-2020-323164. Epub 2020 Jun 2.
20. Pripotnev S, Bucelli RC, Patterson JMM, et al. Interpreting Electrophysiological Studies for the Management of Nerve Injury. *J Hand Surg Am*. 2022 Sep;47(9):881-9. doi: 10.1016/j.jhssa.2022.04.008. Epub 2022 Jun 20.
21. Van Rosmalen M, Lieba-Samal D, Pillen S, van Alfen N. Ultrasound of peripheral nerves in neuralgic amyotrophy. *Muscle Nerve*. 2019 Jan;59(1):55-9. doi: 10.1002/mus.26322. Epub 2018 Nov 13.
22. Aranyi Z, Csillik A, Devay K, et al. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve*. 2015 Oct;52(4):503-11. doi: 10.1002/mus.24615. Epub 2015 Aug 21.
23. Becciolini M, Pivec C, Raspanti A, Riegler G. Ultrasound of the Radial Nerve: A Pictorial Review. *J Ultrasound Med*. 2021 Dec;40(12):2751-71. doi: 10.1002/jum.15664. Epub 2021 Feb 25.
24. Agarwal A. Neuralgic Amyotrophy of Posterior Interosseous Nerve: A Cryptic and Crucial Entity. *J Ultrasound Med*. 2022 Feb;41(2):521-2. doi: 10.1002/jum.15721. Epub 2021 Apr 20.
25. Aranyi Z, Csillik A, DeVay K, et al. Ultrasonography in neuralgic amyotrophy: Sensitivity, spectrum of findings, and clinical correlations. *Muscle Nerve*. 2017 Dec;56(6):1054-62. doi: 10.1002/mus.25708. Epub 2017 Jun 15.
26. Krishnan KR, Sneag DB, Feinberg JH, et al. Outcomes of Microdebridement of Hourglass Constrictions in Chronic Neuralgic Amyotrophy. *J Hand Surg Am*. 2021 Jan;46(1):43-53. doi: 10.1016/j.jhssa.2020.07.015. Epub 2020 Aug 28.
27. Yang M, Peyret C, Shi XQ, et al. Evidence from Human and Animal Studies: Pathological Roles of CD8(+) T Cells in Autoimmune Peripheral Neuropathies. *Front Immunol*. 2015;6:532. doi: 10.3389/fimmu.2015.00532. Epub 2015 Oct 15.
28. Deng Q, Luo Y, Chang C, et al. The Emerging Epigenetic Role of CD8+T Cells in Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2019;10:856. doi: 10.3389/fimmu.2019.00856. Epub 2019 Apr 18.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
22.10.2024 / 17.01.2025 / 20.01.2025

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.

Дружинина Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>
Дружинин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>
Роговская Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5553-7831>
Карапетян А.С. <https://orcid.org/0000-0001-9312-6814>
Воробьева С.А. <https://orcid.org/0009-0000-5673-0481>
Заваденко Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА



Шамалов Н.А.¹, Хасанова Д.Р.^{2,3}, Марченко С.В.⁴, Солдатов М.А.¹, Алексеева Т.П.⁵, Андрюхагина О.В.⁶, Антипова Л.Н.⁷, Анищенко Л.И.⁸, Бекетова Е.М.⁹, Буланов А.А.¹⁰, Герасимова А.В.¹¹, Горст Н.Х.¹², Гуцалюк А.Г.¹³, Демин Т.В.², Дюдин А.В.¹⁴, Елеманов У.А.¹⁵, Закарьяева А.Р.¹⁶, Зиновьева Н.П.¹⁷, Зиборова С.С.¹⁸, Казаков Д.Н.¹⁹, Комиссарова Н.В.²⁰, Коробейников И.В.²¹, Коровашкова К.В.²², Кузьмин Е.Л.²³, Кулеш А.А.²⁴, Кулиев Р.Р.¹³, Лебедев А.С.²⁵, Лукьянов А.Л.²⁶, Максимов В.И.²⁷, Михайленко О.И.²⁸, Молдавская И.В.²⁹, Муртазалиева Д.М.¹⁶, Мухаммадиева Ю.С.³⁰, Нестерова В.Н.³¹, Новиков Д.Г.³², Платунова С.В.³³, Прудис Е.П.³⁴, Раемгулов Р.А.³⁵, Саскин В.А.³⁶, Синельщикова А.В.³⁷, Страутманис Е.А.³⁸, Суракин В.С.³⁹, Тавлуева Е.В.⁴⁰, Телятник Ю.А.⁴¹, Хало Н.В.⁴², Черепянский М.С.⁴³, Марская Н.А.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, Минск; ⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва; ⁶ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ⁷ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ⁸БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; ⁹ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», Самара; ¹⁰ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза; ¹¹ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск; ¹²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского ДЗМ», Москва; ¹³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва; ¹⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург; ¹⁵ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», Калуга; ¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва; ¹⁷ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск; ¹⁸ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова», Новокузнецк; ¹⁹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Москва; ²⁰БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск; ²¹ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск; ²²ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва; ²³ГОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород; ²⁴ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ²⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 ДЗМ», Москва; ²⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва; ²⁷ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петропавловск; ²⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница №34», Новосибирск; ²⁹ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. Л.С. Барбараша», Кемерово; ³⁰ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Набережные Челны; ³¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ³²ГАУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск; ³³БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница», Сургут; ³⁴ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону; ³⁵ООО «НЕЙРО-ПРАКТИКА», Тюмень; ³⁶ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Воловских», Архангельск; ³⁷ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск; ³⁸БУЗ ОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Омск; ³⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва; ⁴⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва; ⁴¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского», Краснодар; ⁴²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁴³ГБУЗ РК «Коми Республиканская клиническая больница», Сыктывкар

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а; ³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Республика Беларусь, 220087, Минск, ул. Семашко, 8; ⁵Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, 4; ⁶Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ⁷Россия, 350001, Краснодар, ул. Таманская, 130; ⁸Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ⁹Россия, 443096, Самара, ул. Полевая, 80; ¹⁰Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28; ¹¹Россия, 677010, Якутск, Сергеляхское ш., 4; ¹²Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11/6; ¹³Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15; ¹⁴Россия, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2; ¹⁵Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневого, 1; ¹⁶Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, 10; ¹⁷Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; ¹⁸Россия, 654057, Новокузнецк, просп. Бардина, 28; ¹⁹Россия, 108814, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8; ²⁰Россия, 426039, Ижевск, Воткинское ш., 57; ²¹Россия, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; ²²Россия, 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, 2/44; ²³Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ²⁴Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ²⁵Россия, 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1; ²⁶Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42; ²⁷Россия, 185002, Петропавловск, ул. Пирогова, 3; ²⁸Россия, 630054, Новосибирск, ул. Титова, 18; ²⁹Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; ³⁰Россия, 423803, Набережные Челны, Набережночелнинский просп., 18; ³¹Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ³²Россия, 241050, Брянск, просп. Станке Димитрова, 86; ³³Россия, 628418, Сургут, Нефтеюганское ш., 20; ³⁴Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; ³⁵Россия, 625032, Тюмень, ул. Губернская, 70; ³⁶Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1; ³⁷Россия, 214018, Смоленск, просп. Гагарина, 27; ³⁸Россия, 644112, Омск, ул. Перелета, 9; ³⁹Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26; ⁴⁰Россия, 105187, Москва, ул. Фортунатовская, 1; ⁴¹Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁴²Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; ⁴³Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 114

Тромболитическая терапия (ТЛТ) ишемического инсульта (ИИ) алтеплазой в первые 4,5 ч от появления симптомов — наиболее эффективный и доказанный метод лечения.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности ТЛТ препаратом Ревелиза (алтеплаза) при ИИ в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы результаты ТЛТ препаратом Ревелиза у 1181 пациента с ИИ: 616 (52,2%) женщин и 565 (47,8%) мужчин (средний возраст — $68,28 \pm 12,56$ года), из них 140 (11,9%) — с этапной реперфузией. Среднее время от начала заболевания до ТЛТ составило $2,58 \pm 0,83$ ч. Для оценки кровоизлияний при нейровизуализации использовалась Гейдельбергская классификация; симптомную геморрагическую трансформацию (ГТ) определяли в соответствии с критериями ECASS III. Исследуемая группа характеризовалась высокой коморбидностью: наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (96,9%), ишемическая болезнь сердца (56,7%), хроническая сердечная недостаточность (55,8%) и нарушения сердечного ритма (33,3%); сахарный диабет был у 23% пациентов. В 15,4% случаев ИИ был повторным.

Результаты. Улучшение на 4 балла и более по шкале NIHSS через сутки после ТЛТ отмечалось у 41% пациентов. Динамика уменьшения неврологических симптомов через сутки и на момент выписки была статистически значима ($p < 0,001$). Показатель больничной летальности для всей группы составил 8%, для группы ТЛТ без эндоваскулярного вмешательства — 5,6%. Симптомная ГТ была диагностирована у 29 (2,46%) больных, из них 14 подверглись эндоваскулярному вмешательству. Доля пациентов с благоприятным клиническим исходом (0–2 балла по Модифицированной шкале Рэнкина) при выписке и на 90-й день составила 50,1 и 65,5% соответственно.

Заключение. Полученные результаты исследования ПРИМА подтверждают высокий уровень эффективности и безопасности применения препарата Ревелиза у пациентов с ИИ, в том числе при проведении этапной реперфузии. Полученные данные согласуются с опубликованными регистровыми исследованиями алтеплазы при ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия; реперфузионная терапия; системный тромболизис; алтеплаза; Ревелиза; биоаналог; rt-PA; bridging; этапная реперфузия.

Контакты: Михаил Анатольевич Солдатов; soldatov1477@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Хасанова ДР, Марченко СВ, Солдатов МА, Алексеева ТП, Андрюфагина ОВ, Антипова ЛН, Анищенко ЛИ, Бекетова ЕМ, Буланов АА, Герасимова АВ, Горст НХ, Гуцалюк АГ, Демин ТВ, Дюдин АВ, Елеманов УА, Закарьяева АР, Зиновьева НП, Зиборова СС, Казаков ДН, Комиссарова НВ, Коробейников ИВ, Коровашкова КВ, Кузьмин ЕЛ, Кулеш АА, Кулиев РР, Лебедев АС, Лукьянов АЛ, Максимов ВИ, Михайленко ОИ, Молдавская ИВ, Муртазалиева ДМ, Мухамадиева ЮС, Нестерова ВН, Новиков ДГ, Платунова СВ, Прудийус ЕП, Раемгулов РА, Саскин ВА, Синельщикова АВ, Страутманис ЕА, Сурахин ВС, Тавлуева ЕВ, Телятник ЮА, Хало НВ, Черепянский МС, Марская НА. Тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза: результаты международного многоцентрового наблюдательного исследования ПРИМА. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-57-66

Thrombolytic therapy with Revelisa in ischemic stroke: results of the PRIMA international multicenter observational study

Shamalov N.A.¹, Khasanova D.R.^{2,3}, Marchenko S.V.⁴, Soldatov M.A.¹, Alekseeva T.P.⁵, Androfagina O.V.⁶, Antipova L.N.⁷, Anishchenko L.I.⁸, Beketova E.M.⁹, Bulanov A.A.¹⁰, Gerasimova A.V.¹¹, Gorst N.Kh.¹², Gutsalyuk A.G.¹³, Demin T.V.², Dyudin A.V.¹⁴, Yelemanov U.A.¹⁵, Zakaryayeva A.R.¹⁶, Zinovyeva N.P.¹⁷, Ziborova S.S.¹⁸, Kazakov D.N.¹⁹, Komissarova N.V.²⁰, Korobeynikov I.V.²¹, Korovashkova K.V.²², Kuzmin E.L.²³, Kulesh A.A.²⁴, Kuliev R.R.¹³, Lebedev A.S.²⁵, Lukyanov A.L.²⁶, Maksimov V.I.²⁷, Mikhaylenko O.I.²⁸, Moldavskaya I.V.²⁹, Murtazaliev D.M.¹⁶, Mukhamadiev Yu.S.³⁰, Nesterova V.N.³¹, Novikov D.G.³², Platonova S.V.³³, Prudius E.P.³⁴, Rayemgulov R.A.³⁵, Saskin V.A.³⁶, Sinelshchikova A.V.³⁷, Strautmanis E.A.³⁸, Suryakhin V.S.³⁹, Tavluева E.V.⁴⁰, Telyatnik Yu.A.⁴¹, Halo N.V.⁴², Cherepyansky M.S.⁴³, Marskaya N.A.¹

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan; ³Kazan State Medical University, the Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Republic of Belarus, Minsk; ⁵City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁶Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara; ⁷Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Krai, Krasnodar; ⁸Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; ⁹Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Samara; ¹⁰Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza; ¹¹Republican Hospital No. 1 — National Center of Medicine named after M.E. Nikolaev, Yakutsk; ¹²City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹³City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁴City Hospital No. 26, St. Petersburg; ¹⁵Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga; ¹⁶City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁷City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; ¹⁸Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk; ¹⁹Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁰First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Ural Region, Izhevsk; ²¹Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk; ²²City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²³Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; ²⁴City Clinical Hospital No. 4, Perm; ²⁵City Clinical Hospital No. 13, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁶City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁷Republican Hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk; ²⁸City Clinical Hospital No. 34, Novosibirsk; ²⁹Kuzbass Clinical Cardiology Center named after L.S. Barbarash, Kemerovo; ³⁰Emergency Medicine Center, Naberezhnye Chelny; ³¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; ³²Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk; ³³Surgut Clinical Traumatological Hospital, Surgut; ³⁴Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; ³⁵Neuro-Praktika LLC, Tyumen; ³⁶First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich, Arkhangelsk; ³⁷Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk; ³⁸City Clinical Hospital of Emergency Medicine No. 1, Omsk; ³⁹City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁴⁰City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁴¹Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky, Krasnodar; ⁴²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk; ⁴³Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513 Russia; ²12a, Karbysheva St., Kazan 420101, Russia; ³49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁴8, Semashko St., Minsk 220087, Republic of Belarus; ⁵4, Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia; ⁶159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ⁷130, Tamanskaya St., Krasnodar 350001, Russia; ⁸40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628012, Russia; ⁹80, Poleyaya St., Samara 443096, Russia; ¹⁰28, Lermontova St., Penza 440026, Russia; ¹¹4, Sergelyakhskoye Shosse, Yakutsk 677010, Russia; ¹²11/6, Yauzskaya St., Moscow 109240, Russia; ¹³15, Lenskaya St. Moscow 129327, Russia; ¹⁴2, Kostyushko St., St. Petersburg 196247, Russia; ¹⁵1, Vishnevskogo St., Kaluga 248007, Russia; ¹⁶10, Lobnenskaya St., Moscow 127644, Russia; ¹⁷16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; ¹⁸28, Bardina Prosp., Novokuznetsk 654057, Russia; ¹⁹8, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Sosenskoye Settlement, Moscow 108814, Russia; ²⁰57, Votkinskoye Shosse, Izhevsk 426039, Russia; ²¹100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ²²2/44, Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia; ²³14, Pavla Levitta St., Veliky Novgorod 173008, Russia; ²⁴2, KIM St., Perm 614107, Russia; ²⁵1/1, Velozavodskaya St., Moscow 115280, Russia; ²⁶42, Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia; ²⁷3, Pirogova St., Petrozavodsk 185002, Russia; ²⁸18, Titova St., Novosibirsk 630054, Russia; ²⁹6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo 650002, Russia; ³⁰18, Naberezhnochnelninsky Prosp., Naberezhnye Chelny 423803, Russia; ³¹190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; ³²86, Stanke Dimitrova Prosp., Bryansk 241050, Russia; ³³20, Nefteyuganskoye Shosse, Surgut 628418, Russia; ³⁴170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015, Russia; ³⁵70, Gubernskaya St., Tyumen 625032, Russia; ³⁶1, Suvorova St., Arkhangelsk 163001, Russia; ³⁷27, Gagarina Prosp., Smolensk 214018, Russia; ³⁸9, Pereleta St., Omsk 644112, Russia; ³⁹26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia; ⁴⁰1, Fortunatovskaya St., Moscow 105187, Russia; ⁴¹167, Pervogo Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ⁴²12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁴³114, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia

Thrombolytic therapy (TLT) of ischemic stroke (IS) with alteplase within the first 4.5 hours from the onset of symptoms is the most effective and proven method of treatment.

Objective: to evaluate the safety and efficacy of TLT with Revelisa (alteplase) in IS in real-world clinical practice.

Material and methods. The results of TLT with Revelisa were analyzed in 1181 patients with IS: 616 (52.2%) women and 565 (47.8%) men (mean age 68.28 ± 12.56 years), of which 140 (11.9%) with staged reperfusion. The mean time from disease onset to TLT was 2.58 ± 0.83 hours. The Heidelberg classification was used to assess hemorrhages during neuroimaging. Symptomatic hemorrhagic transformation (HT) was defined according to ECASS III criteria. The study group was characterized by high comorbidity: arterial hypertension (96.9%), ischemic heart disease (56.7%), chronic heart failure (55.8%) and cardiac arrhythmias (33.3%) were most common; diabetes mellitus was present in 23% of patients. IS occurred repeatedly in 15.4% of cases.

Results. An improvement of 4 points or more on the NIHSS scale one day after TLT was observed in 41% of patients. The dynamics of the decrease in neurological symptoms one day later and at the time of discharge were statistically significant ($p < 0.001$). The hospital mortality rate for the entire group was 8%, for the TLT group without endovascular intervention 5.6%. Twenty-nine patients (2.46%) had symptomatic HT, 14 of whom underwent endovascular intervention. The proportion of patients with a favorable clinical outcome (0–2 points on the modified Rankin scale) at discharge and at day 90 was 50.1% and 65.5%, respectively.

Conclusion. The results of the PRIMA study confirm the high level of efficacy and safety of Revelisa in patients with IS, including during staged reperfusion. The data obtained are consistent with the published registry studies on alteplase in IS.

Keywords: ischemic stroke; thrombolytic therapy; reperfusion therapy; systemic thrombolysis; alteplase; Revelisa; biosimilar; rt-PA; bridging; staged reperfusion.

Contact: Mikhail Anatolyevich Soldatov; soldatov1477@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Khasanova DR, Marchenko SV, Soldatov MA, Alekseeva TP, Androfagina OV, Antipova LN, Anishchenko LI, Beketova EM, Bulanov AA, Gerasimova AV, Gorst NK, Gutsalyuk AG, Demin TV, Dyudin AV, Yelemanov UA, Zakaryeva AR, Zinovyeva NP, Ziborova SS, Kazakov DN, Komissarova NV, Korobeynikov IV, Korovashkova KV, Kuzmin EL, Kulesh AA, Kuliev RR, Lebedev AS, Lukyanov AL, Maksimov VI, Mikhaylenko OI, Moldavskaya IV, Murtazalieva DM, Mukhamadieva YuS, Nesterova VN, Novikov DG, Platonova SV, Prudius EP, Rayemgulov RA, Saskin VA, Sinelshchikova AV, Strautmanis EA, Suryakhin VS, Tavlueva EV, Telyatnik YuA, Halo NV, Cherepyansky MS, Marskaya NA. Thrombolytic therapy with Revelisa in ischemic stroke: results of the PRIMA international multicenter observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-57-66

Инсульт занимает ведущее место среди причин смерти и инвалидности во всем мире, создавая значимую нагрузку на здравоохранение [1]. В России ежегодно регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта, а экономический ущерб, возникающий в течение года после заболевания, сопоставим с 0,3% годового ВВП страны и достигает 499,4 млрд руб. [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт обуславливает примерно 10% от общего количества всех смертей [3]. В России абсолютное число умерших в 2021 г. по причине острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) превысило 131 тыс. человек [2, 4]. Важно отметить, что влияние инсульта на социально-экономические затраты государства оказывает не только смертность, но и инвалидизация, приводящая к стойкой утрате трудоспособности после перенесенного

заболевания. После инсульта распространены как двигательные нарушения (парез или паралич), так и изменения чувствительности, речевые и когнитивные расстройства [5–7]. Все эти нарушения резко снижают качество жизни пациента после перенесенного заболевания, а зачастую делают его зависимым от помощи окружающих. Так, по данным за 2019 г., более половины выживших после инсульта в России нуждались в посторонней помощи [2]. Наиболее распространенным вариантом, на который приходится около 80% всех случаев, является ишемический инсульт (ИИ) [2, 8]. Внутривенная тромболитическая терапия (в/в ТЛТ) с использованием алтеплазы позволяет восстановить кровоток в пораженном сосуде и тем самым предотвратить гибель мозговой ткани и связанную с ней инвалидизацию при ИИ.

Алтеплаза представляет собой биосинтетическую форму человеческого тканевого активатора плазминогена, которая относительно неактивна в системе циркуляции после внутривенного введения. Алтеплаза активируется фибрином — структурным компонентом тромба. Связывание с фибрином тромба запускает превращение плазминогена в плазмин и приводит к растворению фибринового сгустка, окклюзивавшего кровотоки в церебральной артерии [9]. Являясь рекомбинантной формой человеческого фермента, алтеплаза обладает низкой иммуногенностью по сравнению с препаратами на основе бактериальных белков [10]. В ряде крупных исследований было доказано, что проведение в/в ТЛТ алтеплазой при ИИ значительно увеличивало вероятность благоприятного функционального исхода в течение 3 мес после инсульта, а также было безопасным [11, 12]. Кроме того, польза от в/в ТЛТ алтеплазой была установлена для пациентов 80 лет и старше [13]. Анализ выживаемости после в/в ТЛТ при ИИ на основе наблюдения в течение 10 лет продемонстрировал, что пациент, которому был проведен тромболизис алтеплазой, живет в среднем на 1 год дольше, чем аналогичный пациент без ТЛТ [14]. На сегодняшний день применение алтеплазы в первые 4,5 ч от начала симптомов ИИ — общепризнанный метод ТЛТ, обладающий наиболее высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств (А и 1 соответственно), который считается «золотым стандартом» ТЛТ при этом заболевании [15–17].

Медицинская помощь пациентам с ОНМК в России оказывается в сети специализированных региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, работа которых четко выстроена согласно региональным приказам по маршрутизации с учетом ограниченного «терапевтического окна» для пациентов с ИИ. Наряду с системным тромболизисом, эффективным методом восстановления кровотока является механическая реканализация пораженного участка артерии с использованием эндоваскулярных устройств. Этот метод используется при верифицированной окклюзии артерий головного мозга крупного калибра. При этом в/в ТЛТ с использованием алтеплазы и реперфузия с применением эндоваскулярных устройств, согласно современным клиническим рекомендациям, должны проводиться по установленным показаниям и, при необходимости, в комбинации друг с другом [15].

После включения алтеплазы в «Перечень стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории Российской Федерации», компания «ГЕНЕРИУМ» разработала и зарегистрировала препарат Ревелиза, первый в мире биоаналог алтеплазы. В соответствии с правилами разработки и регистрации биоаналогичных препаратов была доказана сопоставимость препарата Ревелиза по физико-химическим и биологическим свойствам, параметрам иммуногенности, фармакодинамики и фармакокинетики, а также клинической безопасности и эффективности с референтным препаратом Актилизе [18–20]. Отечественная разработка полностью соответствует требованиям Европейской фармакопеи [21]. Ревелиза имеет такие же дозировку, метод и способ введения, как и референтный препарат алтеплазы: при остром ИИ она показана взрослым и подросткам от 16 лет в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг). Ревелиза широко приме-

няется в рутинной практике в Российской Федерации у пациентов с ИИ, демонстрируя высокую эффективность и безопасность [22, 23]. Также российская алтеплаза используется в Республике Беларусь, где в клинической практике она продемонстрировала эффективность в достижении функциональной независимости после ИИ, сопоставимую с оригинальным препаратом алтеплазы, и высокий уровень безопасности [24].

С целью получения дополнительных сведений об эффективности и безопасности применения отечественной алтеплазы представляется целесообразным продолжение наблюдения за получившими в/в ТЛТ препаратом Ревелиза с включением большего количества центров и обследованных больных. Дополнительные данные также позволяют проанализировать характеристики популяции, получившей данное лечение.

Таким образом, целью настоящего наблюдательного исследования ПРИМА (тромболитическая терапия острого Ишемического инсульта Алтеплазой) стала оценка безопасности и эффективности российского препарата алтеплазы (Ревелиза) при проведении в/в ТЛТ у пациентов с ИИ в реальной клинической практике. С учетом доступности препарата в Российской Федерации и в Республике Беларусь, в исследование были включены центры этих двух стран. Еще одной задачей исследования был анализ особенностей популяции пациентов с ИИ, получивших в/в ТЛТ препаратом Ревелиза. Уникальностью нашего регистрационного исследования являлось включение широкого спектра пациентов, помощь которым оказывалась на основе действующих национальных клинических рекомендаций [15, 25]. В том числе включались пациенты с окклюзией крупного сосуда, которым наряду с в/в ТЛТ было показано проведение эндоваскулярного внутрисосудистого вмешательства (этапная реперфузия).

Материал и методы. Исследование ПРИМА являлось международным многоцентровым наблюдательным ретроспективно-проспективным. Протокол был одобрен независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, расположенным по адресу 125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51 (протокол №10 от 26.05.2023). В рамках исследования не предусматривалось какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику.

В исследовании ПРИМА приняли участие 50 центров Российской Федерации и Республики Беларусь. Сбор данных осуществлялся по типу сплошной выборки, без разделения по группам, возрасту, полу и исходам. Данные о ходе стационарного лечения вносились из историй болезни, а также на основании полученной врачами информации при осмотре пациентов или во время телефонных контактов с участниками или их родственниками после выписки. Вся информация вводилась в электронную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Заполнение электронных ИРК осуществлялось на базе электронной платформы MNEMONHUMAN.

Критерии включения: пациенты любого пола в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ИИ, которым была показана в/в ТЛТ; проведение ТЛТ препаратом алтеплазы (Ревелиза).

Критерии не включения соответствовали противопоказаниям к в/в ТЛТ алтеплазой [26].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями и протоколом реперфузионной терапии ИИ всем пациентам выполнялось клиническое, инструментальное и лабораторное обследование до и после проведения в/в ТЛТ и в течение всего пребывания в стационаре [15, 25]. В рамках исследования осуществлялся сбор и анализ демографических данных (пол, возраст), данных анамнеза о сопутствующих заболеваниях и предшествующем лечении антикоагулянтами или антиагрегантами, а также времени от начала заболевания до поступления и введения тромболитика. На момент поступления в стационар, через 24 ч после ТЛТ и при выписке проводилась оценка неврологического статуса по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Для оценки клинического исхода терапии проводилась оценка по Модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) на момент выписки из стационара и через 3 мес после ТЛТ. Преморбидную степень инвалидизации пациента также оценивали по mRS до развития заболевания. Дополнительно анализировались сведения о патогенетическом подтипе ИИ, использованном методе нейровизуализации, уровне окклюзии артерии. Симптомную геморрагическую трансформацию (ГТ) определяли как наличие в течение суток после ТЛТ признаков кровоизлияния по данным нейровизуализации с увеличением балла по NIHSS на 4 и более от значения при поступлении, что соответствует критериям ECASS III [27]. Для оценки данных нейровизуализации использовалась Гейдельбергская классификация [28].

Первичными конечными точками оценки эффективности являлись частота случаев благоприятного клинического исхода (от 0 до 2 баллов по mRS) и исхода от 3 до 6 баллов по mRS на момент выписки и на 90-й день ± 7 дней после проведения ТЛТ, а также доля пациентов с неврологическим улучшением на 4 балла и более по NIHSS в течение первых суток после проведения ТЛТ.

Вторичными конечными точками включали в себя оценку количества симптомных, внутри- и внечерепных кровоизлияний в течение 24 ч после ТЛТ, летальности и динамики неврологического статуса пациентов по NIHSS в ходе исследования.

Статистический анализ. Для описания характеристик пациентов, представляющих собой численные переменные (возраст, значения шкал и др.), вычислены среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего. Для качественных и категориальных переменных рассчитаны число (n) и доля (%) пациентов. Для оценки динамики по NIHSS и mRS были использованы критерии Вилкоксона и Фридмана. Для проверки различий оцениваемых параметров использован критерий Фишера. За значимый уровень различий (p) принимали отличия при $p < 0,05$.

Этические аспекты. Настоящее исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации в ее последней редакции, принятой в октябре 2013 г., с соблюдением требований национальных и международных принципов надлежащей клинической практики, а также всеми применимыми требованиями административных инстанций и государственного законодательства.

Проанализированы данные 1181 пациента с ИИ, которым в период с 01.06.2023 по 30.11.2023 в рутинной клини-

ческой практике проводилась ТЛТ препаратом Ревелиза (алтеплаза). Средний возраст пациентов составил 68,28 года. При этом 20,4% (n=241) пациентов, получивших лечение, были в возрасте 80 лет или старше (максимальный возраст — 97 лет). Наряду с пациентами, которым проводилась только в/в ТЛТ, было включено 140 (11,9%) больных, которым параллельно с ТЛТ Ревелизой была проведена этапная реперфузия с эндоваскулярным вмешательством.

Ранее перенесенные ОНМК были отмечены в анамнезе у 206 (17,4%) пациентов. Среднее число случаев предшествующих ОНМК у одного больного составило $1,25 \pm 0,59$. Максимально у одного пациента было зафиксировано пять ранее перенесенных ОНМК. Со слов участников или их родственников, предшествующее известное ОНМК отмечалось в течение последних 12 мес у 17,9%, в промежуток времени от 12 до 24 мес — у 10,7%, более 2 лет назад — у 60,5% больных. Для 4,9% пациентов информация о времени развития предшествующего ОНМК не была установлена.

Исследуемая группа характеризовалась высокой частотой сопутствующих заболеваний, которые являются факторами риска развития ИИ. Наиболее часто, в 96,9% случаев, встречалась гипертоническая болезнь. Ишемическая болезнь сердца была отмечена у 56,7% пациентов, а 15% ранее перенесли инфаркт миокарда. Более чем у половины пациентов имелась хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Всего было включено 660 пациентов с ХСН, которые распределялись по функциональным классам (ФК) следующим образом: 1-й ФК — 108 (16,4%); 2-й ФК — 458 (69,4%); 3-й ФК — 62 (9,4%); 4-й ФК — 32 (4,9%). Треть пациентов (33%), включенных в анализ, имели какие-либо нарушения сердечного ритма. Сахарный диабет (СД) 2-го типа был диагностирован у 269 человек, СД 1-го типа был отмечен только у двух пациентов. На фоне сопутствующих заболеваний, еще до развития симптомов ИИ, 418 (35,4%) пациентов имели ограничения функционирования от 1 до 5 по mRS.

Среди всех проанализированных 44 пациента получали сопутствующую терапию антикоагулянтами. Наиболее часто пациенты применяли ривароксабан (61,4%), реже аписабан (15,9%), дабигатран (13,6%) и варфарин (9,1%). Терапия антиагрегантами до заболевания проводилась 345 больным. Чаще антиагреганты использовались в виде монотерапии (97,4%), только у 2,6% больных применялась двойная схема лечения.

Основные характеристики пациентов на момент развития ИИ представлены в табл. 1.

Среднее время от появления симптомов ИИ до начала проведения процедуры в/в ТЛТ составило 2,58 ч, распределение времени на этапах оказания медицинской помощи представлено в табл. 2.

Средний показатель выраженности неврологического дефицита для всех обследованных при поступлении составил 10 баллов по NIHSS. Большинство пациентов (70,7%) на момент госпитализации имели среднюю степень тяжести ИИ с проявлением неврологических симптомов от 5 до 15 баллов по NIHSS. Распределение пациентов по степени тяжести инсульта при поступлении, а также другие особенности заболевания в группе наблюдения представлены в табл. 2.

В исследование было включено 140 (12%) человек, которым наряду с ТЛТ была проведена механическая

тромбэктомия (этапная реперфузия). Механическая тромбэктомия (МТ), показана при верифицированной окклюзии магистральной интракраниальной артерии в каротидной системе [15].

Результаты. Анализ показателей эффективности. Доля пациентов с неврологическим улучшением на 4 балла и более по NIHSS в течение первых 24 ч после ТЛТ составила 41%. Динамика снижения неврологического дефицита через сутки после ТЛТ и на момент выписки по сравнению с предыдущим значением была статистически значимой ($p < 0,001$). Средний балл по NIHSS для группы через 24 ч после ТЛТ составил 7,52 (95% ДИ 7,11–7,93), а к моменту выписки – 4,78 (95% ДИ 4,51–5,05).

Благоприятный функциональный исход (0–2 балла по mRS) был отмечен у 50,1% пациентов при выписке из стационара. Минимальные ограничения жизнедеятельности или их полное отсутствие (0–1 балл по mRS) на момент завершения стационарного лечения демонстрировали 30% пролеченных. Данные через 90 ± 7 дней были доступны для 933 пациентов, из них 611 (65,5%) пациентов к этому времени достигли благоприятного исхода (0–2 балла по mRS), а 438 (47%) соответствовали 0–1 баллу по mRS.

На момент выписки из стационара не достигли благоприятного исхода (3–6 баллов по mRS) 589 (49,9%) пациентов, а через 90 дней – 322 (34,5%). Число пациентов, которые характеризовались умеренной инвалидизацией (3 балла по mRS), составило 242 (20,5%) при выписке и 177 (19%) через 3 мес после ТЛТ. Стоит отметить, что 113 (9,6%) пациентов еще до заболевания имели инвалидизацию, которая была следствием сопутствующих патологий и определялась при

сборе анамнеза на уровне ≥ 3 баллов по mRS. Важно, что у большинства пациентов данной группы ($n=73$; 65%) показатель mRS на момент выписки не ухудшился. Госпитальная летальность для всей группы наблюдения составила 8%.

Принимая во внимание разные паттерны объема повреждения при окклюзии крупного сосуда, а следовательно, степени неврологического дефицита и восстановления функций по сравнению с окклюзией более мелких ветвей, был проведен дополнительный анализ показателей эффективности и безопасности для когорт с учетом метода реперфузионной терапии (группы ТЛТ и ТЛТ + МТ).

Всего 1041 пациенту была проведена только ТЛТ препаратом Ревелиза без МТ. Среди них доля пациентов с хорошим (0–2 балла по mRS) функциональным исходом при выписке составила 53%, а показатель 0–1 балл по mRS зафиксирован у 32% больных. В группе этапной реперфузии (ТЛТ + МТ) на момент выписки из стационара 28% обследованных получили оценку по mRS 0–2 балла, 15% соответствовали 0–1 баллу. Через 90 дней после проведения реперфузионной терапии доля пациентов с оценкой по mRS 0–2 балла увеличилась в обеих группах и достигла 68% для группы ТЛТ и 46% для пациентов с этапной реперфузией. Через 3 мес практически полностью восстановили свою жизнедеятельность (0–1 балл по mRS) 49% пациентов из группы ТЛТ и 28% из группы ТЛТ + МТ. Показатели больницы летальности: в группе ТЛТ + МТ умерли 37 (26,4%) пациентов, а среди пациентов, которым проводилась толь-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов до заболевания ($n=1181$)

Table 1. Main characteristics of patients before the disease ($n=1181$)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужской	616 (52,2)
женский	565 (47,8)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	68,28 $\pm$ 12,56
Сопутствующая патология, n (%):	
гипертоническая болезнь	1144 (96,9)
ишемическая болезнь сердца	670 (56,7)
ХСН	660 (55,8)
нарушения сердечного ритма	393 (33,3)
СД	271 (23)
Предшествующее острое сердечно-сосудистое событие, n (%):	
повторный ишемический инсульт	182 (15,4)
повторный инфаркт миокарда	173 (14,7)
Степень инвалидизации до заболевания по mRS, n (%):	
0 баллов (без инвалидизации)	763 (64,6)
1–2 балла	305 (25,8)
≥ 3 баллов	113 (9,6)
Сопутствующая терапия до поступления, n (%):	
прием антиагрегантов	345 (29,2)
прием антикоагулянтов	44 (3,7)

Таблица 2. Характеристики инсульта ($n=1181$)
Table 2. Characteristics of the stroke ($n=1181$)

Показатель	Значение
Неврологический дефицит при госпитализации по NIHSS, баллы, M $\pm$ SD	9,97 $\pm$ 5,38
Оценка по NIHSS при поступлении, n (%):	
<5 баллов	144 (12,2)
5–15 баллов	835 (70,7)
>15 баллов	202 (17,1)
Временные параметры, M $\pm$ SD:	
время от начала заболевания до в/в ТЛТ, ч	2,58 $\pm$ 0,83
время от начала заболевания до поступления в стационар, ч	1,86 $\pm$ 0,80
время от поступления до в/в ТЛТ, ч	0,80 $\pm$ 0,49
Патогенетический подтип по TOAST, n (%):	
кардиоэмболический	353 (29,9)
атеротромботический	373 (31,6)
лакунарный	78 (6,6)
инсульт другой установленной этиологии	29 (2,5)
инсульт неуточненной этиологии	348 (29,5)
Метод нейровизуализации, n (%):	
МСКТ	1129 (95,6)
МРТ	52 (4,4)
ангиография	826 (69,9)
Бассейн поражения среди пациентов, которым выполнялась ангиография ($n=826$), n (%):	
каротидный	256 (31,0)
вертебробазилярный	61 (7,4)
нет окклюзии	519 (62,8)

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

ко ТЛТ, — 58 больных, что составило 5,6%. Распределение баллов по mRS для всей группы наблюдения и пациентов с отсутствием эндоваскулярного вмешательства представлено на рисунке.

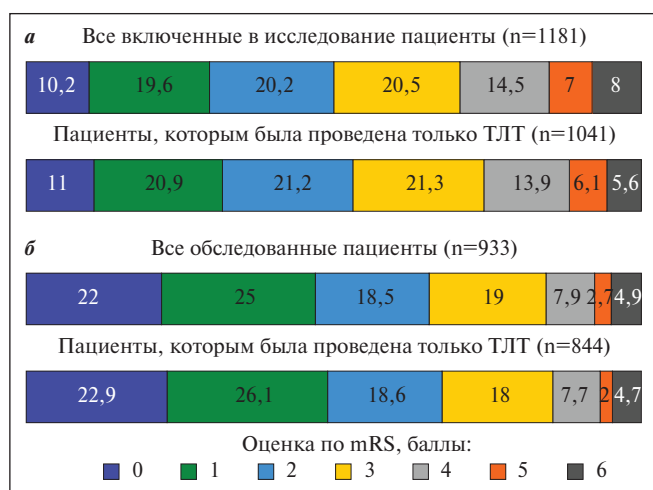
Анализ показателей безопасности. По данным нейровизуализации через сутки после ТЛТ у 1042 (88%) пациентов не было выявлено признаков ГТ. Только у 139 (12%) больных при обследовании через 24 ч после тромболизиса были обнаружены внутримозговые кровоизлияния, в структуре которых преобладали рассеянные небольшие петехии без масс-эффекта (геморрагический инфаркт I типа). Паренхиматозная гематома II типа в зоне инфаркта определялась в 37 случаях. Подробное распределение по типу ГТ представлено в табл. 3.

Симптомные ГТ были диагностированы у 29 (2,46%) больных. Стоит отметить, что среди них 15 пациентов были из группы ТЛТ и 14 человек — после проведения комбинированного лечения (ТЛТ + МТ).

Всего на этапе стационарного лечения умерли 95 пациентов. В качестве причины смерти наиболее часто ($n=72$; 75,8%) указывался отек мозга, реже — пневмония ($n=10$; 10,5%), среди других причин было установлено развитие тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, полиорганной недостаточности; два пациента погибли от развития сепсиса.

Основные результаты эффективности и безопасности стационарного этапа лечения для всех обследованных пациентов и для группы больных, которым проводилась только ТЛТ, представлены в табл. 3.

Обсуждение. Представленные результаты наблюдательного исследования ПРИМА позволили оценить эффективность и безопасность применения препарата Ревелиза у пациентов с ИИ в реальной клинической практике. В ходе проведенного анализа были получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность проведения ТЛТ препаратом Ревелиза при ИИ, в том числе у пациентов с крупной окклюзией мозговой артерии, которым после в/в ТЛТ проводилось эндоваскулярное лечение.



Распределение пациентов по показателю mRS при выписке из стационара (а) и через 90 дней после ТЛТ (б), %
Distribution of patients according to modified Rankin Scale (mRS) at hospital discharge (a) and 90 days after TLT (б), %

Более половины пациентов в исследовании ПРИМА достигли значения 0–2 балла по mRS уже при выписке из стационара, а значит эти пациенты были способны выполнять свою привычную деятельность и им не требовалась постоянная помощь в повседневной жизни со стороны родственников или социальных работников. Кроме этого, еще 20,5% пациентов на момент выписки характеризовались умеренной инвалидизацией (3 балла по mRS) и сохраняли способность к самостоятельному передвижению.

Проведение ТЛТ пациентам с оценкой по NIHSS <5 баллов при поступлении регламентировано существующим протоколом при наличии инвалидизирующих симптомов для конкретного пациента. В исследование было включено 12,2% больных, у которых при поступлении оценка неврологической симптоматики по NIHSS составляла <5 баллов. Частично это объясняется включением 7,4% больных с нарушением кровотока в вертебробазилярном бассейне, для которых балл NIHSS не всегда коррелирует с тяжестью инвалидизирующих симптомов. Важно отметить, что 76% пациентов, у которых при поступлении регистрировалась оценка <5 баллов по NIHSS, имели благоприятный клинический исход при выписке, а через 90 дней их доля достигла 86%.

Полученные результаты исследования ПРИМА в части клинических исходов и профиля безопасности после проведения в/в ТЛТ препаратом Ревелиза согласуются с данными литературы по рутинному применению алтеплазы [29–31]. Так, хорошее (0–2 балла по mRS) функциональное восстановление на момент выписки в нашем наблюдении было зафиксировано у 50,1% пациентов, что соотносится с данными применения оригинального препара-

Таблица 3. Результаты терапии, n (%)
Table 3. Therapy results, n (%)

Параметр	Все пациенты ($n=1181$)	Только ТЛТ ($n=1041$)
<i>Эффективность</i>		
Оценка по mRS на момент выписки из стационара:		
0–2 балла	592 (50,1)	553 (53,1)
0–1 балл	353 (30)	332 (31,9)
<i>Безопасность</i>		
Госпитальная летальность	95 (8)	58 (5,6)
Симптомные ГТ	29 (2,46)	15 (1,4)
Тип ГТ на МСКТ*:		
ГИ1	43 (3,64)	32 (3,07)
ГИ2	22 (1,86)	14 (1,34)
ПГ1	16 (1,35)	11 (1,06)
ПГ2 (в зоне инфаркта)	37 (3,13)	22 (2,11)
ПГ вне зоны инфаркта	11 (0,93)	9 (0,86)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	11 (0,93)	7 (0,67)
Субарахноидальное кровоизлияние	12 (1,02)	4 (0,38)

Примечание. * — у одного пациента могло быть более одного типа ГТ. ГИ1 — геморрагический инфаркт I типа; ГИ2 — геморрагический инфаркт II типа; ПГ1 — паренхиматозная гематома I типа; ПГ2 — паренхиматозная гематома II типа.

та алтеплазы в Российской Федерации, где доля пациентов с благоприятным исходом (0–2 балла по mRS) при выписке составила 49% [29]. Также согласуются полученные результаты хорошего (0–2 балла по mRS) и оптимального (0–1 балл по mRS) функционального восстановления пациентов через 90 дней после ТЛТ (65,5 и 47% соответственно) с таковыми в регистровых исследованиях референтного препарата SITS-MOST (55 и 39%) и SIST-ISTR (59 и 41%) [30, 31].

Для определения симптомных ГТ в исследовании ПРИМА применялись критерии ECASS III. В течение 24 ч после проведения ТЛТ среди всех включенных пациентов было зарегистрировано 2,46% случаев симптомной ГТ, а в группе пациентов, получивших только в/в ТЛТ препаратом Ревелиза без МТ, их доля составила 1,5%. Аналогичные критерии оценки ECASS III использовались в исследовании SITS-MOST, где доля пациентов, у которых развилась симптомная ГТ, составила 4,6% [28]. По данным нейровизуализации через 24 ч после ТЛТ у 88% обследованных в исследовании ПРИМА отсутствовали признаки ГТ, ГИ1 определялись у 3,6%, ГИ2 — у 1,8%, ПГ1 — у 1,4%, а ПГ2 — у 3,1% больных. Эти данные согласуются с результатами SIST-ISTR, где ГИ1, ГИ2, ПГ1 и ПГ2 определялось в 4; 3; 2 и 3% случаев соответственно [31]. Таким образом, профиль и частота развития геморрагических осложнений

также согласуются с полученными ранее данными из реальной практики.

Ограничением нашего исследования было отсутствие прямого сравнения с референтным препаратом, которое не было предусмотрено протоколом, однако такой дизайн отвечает поставленной цели, а результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями алтеплазы сходного дизайна [29–31].

Заключение. Полученные результаты исследования ПРИМА подтверждают высокий клинический эффект применения препарата Ревелиза для в/в ТЛТ у пациентов с ИИ, включая больных, которым показано проведение этапной реперфузии. Отмечается статистически значимая положительная динамика неврологических симптомов через сутки после ТЛТ и на момент выписки из стационара. Значительная доля пациентов после проведения процедуры ТЛТ достигает благоприятного клинического исхода (0–2 балла по mRS) уже при выписке из стационара. Более 65% пациентов были способны осуществлять привычную деятельность и не требовали постоянного ухода через 3 мес после ТЛТ. Наряду с высокой эффективностью, Ревелиза продемонстрировала высокий уровень безопасности. Таким образом, препарат алтеплазы российского производства подтвердил возможность широкого практического применения для терапии пациентов с ИИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917. Erratum in: *Int J Stroke*. 2022 Apr;17(4):478. doi: 10.1177/17474930221080343
- Игнатьева ВИ, Вознюк ИА, Шамалов НА и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 [Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russ.)].
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 14.01.2025).
- Число умерших по причинам смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения 14.01.2025). [Number of deaths by causes of death. Demography. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
- Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, et al. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2718–21. doi: 10.1161/01.str.0000035286.87503.31
- Slujitoru AS, Enache AL, Pintea IL, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):917–26.
- Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, et al. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889. Epub 2018 Apr 11.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3.
- Collen D, Lijnen HR. The tissue-type plasminogen activator story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Aug;29(8):1151–5. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179655
- Reed BR, Chen AB, Tanswell P, et al. Low incidence of antibodies to recombinant human tissue-type plasminogen activator in treated patients. *Thromb Haemost*. 1990 Oct 22;64(2):276–80.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):768–74. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. Epub 2014 Aug 5.
- Muruet W, Rudd A, Wolfe CDA, Douiri A. Long-Term Survival After Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Propensity Score-Matched Cohort With up to 10-Year Follow-Up. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):607–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. Epub 2018 Feb 12.
- Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (дата обращения 12.11.2024). [Clinical recommendations “Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults”. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2 (accessed 12.11.2024) (In Russ.)].

16. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021 Mar;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19.
17. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023 Jun;18(5):499-531. doi: 10.1177/17474930231156753. Epub 2023 Mar 1.
18. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза: решение Совета Евразийской экономической комиссии №89 от 03.11.2016. Москва; 2016. Доступно по ссылке: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406> (дата обращения 14.01.2025). [Rules for conducting research on biological medicinal products of the Eurasian Economic Union: decision of the Council of the Eurasian Economic Commission №89 from 03.11.2016. Moscow; 2016. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
19. Гусарова ВД, Пантюшенко МС, Симонов ВМ и др. Физико-химические и биологические свойства биоподобного и референтного препаратов тканевого активатора плазминогена. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 [Gusarova VD, Pantyushenko MS, Simonov VM, et al. Physico-Chemical and Biological Properties of Biosimilar and Reference Tissue Plasminogen Activator Products. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019;19(1):39-49. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49 (In Russ.)].
20. Кокорин ВА, Маркова ОА, Гордеев ИГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного тканевого активатора плазминогена Ревелиза® у больных инфарктом миокарда. *Терапия*. 2019;(2):42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 [Kokorin VA, Markova OA, Gordeev IG, et al. Comparative safety and efficacy study of Russian recombinant tissue plasminogen activator Revelisa® in patients with myocardial infarction. *Terapiya*. 2019;(2):42-56. doi: 10.18565/therapy.2019.2.42-57 (In Russ.)].
21. Чашнинова ДВ, Шамонов НА, Вассарайс РА, Кудлай ДА. Разработка высокоэффективной технологии очистки рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. *Фармация*. 2019;68(4):39-46. Доступно по ссылке: <https://pharmaciyajournal.ru/25419218-2019-04-06> [Chashchinova DV, Shamonov NA, Vassarais RA, Kudlai DA. Development of a highly efficient technology for purification of recombinant tissue plasminogen activator. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2019;68(4):39-46. Available at: <https://pharmaciyajournal.ru/25419218-2019-04-06> (In Russ.)].
22. Солдатов МА, Климов ЛВ, Толмачев АП и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: результаты исследования IVT-AIS-R. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(12-2):1-8. doi: 10.17116/jnevro20221221221 [Soldatov MA, Klimov LV, Tolmachev AP, et al. Intravenous thrombolytic therapy of ischemic stroke with the drug Revelisa in real clinical practice: results of the IVT-AIS-R study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12-2):1-8. doi: 10.17116/jnevro20221221221 (In Russ.)].
23. Муртазалиева ДМ, Закарьяева АР, Сошина ТД и др. Применение отечественного препарата алтеплазы при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в рутинной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(8-2):1-5. doi: 10.17116/jnevro20231230821 [Murtazalieva DM, Zakaryaeva AR, Soshina TD, et al. Experience of using a Russian alteplase product as thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke in routine practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):1-5. doi: 10.17116/jnevro20231230821 (In Russ.)].
24. Марченко СВ, Гиль ВВ, Гиль ИГ. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности оригинальной алтеплазы и ее биоаналога при лечении ишемического инсульта в реальной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(3-2):49-54. doi: 10.17116/jnevro202412403249 [Marchenko SV, Hil UV, Hil IG. Comparative characteristics of the efficacy and safety of the original alteplase and its complete biosimilar in the treatment of ischemic stroke in real clinical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):49-54. doi: 10.17116/jnevro202412403249 (In Russ.)].
25. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 №8 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» [Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 01/18/2018 No. 8 "On approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)" (In Russ.)].
26. Общая характеристика лекарственного препарата Ревелиза ЛП-№(004035)-(РГ-РУ) от 18.12.2023. Доступно по ссылке: <https://www.generium.ru/products/reveliza-mnn-alteplaza> (дата обращения 14.01.2025). [General characteristics of the medicinal product Reveliza LP-No. (004035)-(RG-RU) dated 18.12.2023. Available at: <https://www.generium.ru/products/reveliza-mnn-alteplaza> (accessed 14.01.2025) (In Russ.)].
27. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343-e361. doi: 10.1161/STR.000000000000152. Epub 2017 Nov 2.
28. Хасанова ДР, Калинин МН, Ибатуллин ММ, Рахимов ИШ. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):47-59. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.6 [Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov ISH. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):47-59. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.6 (In Russ.)].
29. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):15-22. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22 [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22 (In Russ.)].
30. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275-82. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4. Erratum in: *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):826.
31. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1303-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2. Epub 2008 Sep 12.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 28.11.2024 / 20.01.2025 / 21.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Клиническое исследование осуществлялось при финансовой и организационной поддержке компании АО «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.

Clinical research was carried out with the financial and organizational support of the JSC “GENERIUM”. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
 Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>
 Марченко С.В. <https://orcid.org/0009-0000-3905-0433>
 Солдатов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5294-5706>
 Алексеева Т.П. <https://orcid.org/0009-0001-8068-3504>
 Андрюхагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4217-1989>
 Антипова Л.Н. <https://orcid.org/0009-0003-0333-7020>
 Анищенко Л.И. <https://orcid.org/0009-0005-9139-0386>
 Бекетова Е.М. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8458>
 Буланов А.А. <https://orcid.org/0009-0002-4611-070X>
 Герасимова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4600-7278>
 Горст Н.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>
 Гуцалюк А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9599-5933>
 Демин Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0029-8113>
 Дюдин А.А. <https://orcid.org/0009-0008-4944-4485>
 Елеманов У.А. <https://orcid.org/0000-0002-7442-5760>
 Закарьяева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5563-4890>
 Зиновьева Н.П. <https://orcid.org/0009-0002-0279-5882>
 Зиборова С.С. <https://orcid.org/0009-0009-7243-8187>
 Казаков Д.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0263-6670>
 Комиссарова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-1319-9616>
 Коробейников И.В. <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>
 Коровашкова К.В. <https://orcid.org/0009-0008-0962-6110>
 Кузьмин Е.Л. <https://orcid.org/0009-0007-7926-6897>
 Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
 Кулиев Р.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7339-8214>
 Лебедев А.С. <https://orcid.org/0009-0002-9668-8614>
 Лукьянов А.Л. <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>
 Максимов В.И. <https://orcid.org/0000-0003-3372-0250>
 Михайленко О.И. <https://orcid.org/0009-0007-1821-0128>
 Молдавская И.В. <https://orcid.org/0000-0002-0846-4200>
 Муртазалиева Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-8162-2359>
 Мухамадиева Ю.С. <https://orcid.org/0009-0006-4380-8546>
 Нестерова В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>
 Новиков Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1401-801X>
 Платунова С.В. <https://orcid.org/0009-0009-8671-5974>
 Прудис Е.П. <https://orcid.org/0009-0005-0923-1635>
 Раемгулов Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-1550-0046>
 Саскин В.А. <https://orcid.org/0009-0006-8326-5021>
 Синельщикова А.В. <https://orcid.org/0009-0001-5950-1323>
 Страутманис Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-2793-1158>
 Сурыхин В.С. <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>
 Тавлуева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6796-212X>
 Телятник Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-1083-6333>
 Хало Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5603-6318>
 Черепянский М.С. <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>
 Марская Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>

Нижняя спастическая параплегия в сочетании с гидромиелией



Менделевич Е.Г., Курбанова А.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Представлено собственное клиническое наблюдение редкого сочетания двух патологий нервной системы — нижней спастической параплегии (болезни Штрюмпеля) и образования полости в центральном канале спинного мозга (гидромиелии). Развитие у пациента медленно прогрессирующей мышечной слабости и спастичности в ногах было ассоциировано с наличием выявленной при нейровизуализации полости в спинном мозге, что дало повод к ошибочной интерпретации патологии как сирингомиелии. Впоследствии верификация МРТ- и клинических данных позволила трактовать образование полости в спинном мозге как гидромиелию — состояние «доброкачественного», в отличие от сирингомиелии, расширения центрального канала спинного мозга без признаков неврологических проявлений и прогрессирования по данным МРТ. Пересмотр диагноза и клинико-генетический анализ позволили диагностировать наследственную нижнюю спастическую параплегию (болезнь Штрюмпеля). Обсуждаются возможные общие патогенетические механизмы гидромиелии и спастической параплегии, а также современные данные о течении, клинических и МРТ-особенностях гидромиелии и ее разграничении с сирингомиелией.

Ключевые слова: расширение центрального канала спинного мозга; гидромиелия; нижняя спастическая параплегия; болезнь Штрюмпеля.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Курбанова А.А. Нижняя спастическая параплегия в сочетании с гидромиелией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):67–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-67-71

Lower spastic paraplegia combined with hydromyelia

Mendelevich E.G., Kurbanova A.A.

*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia*

The article presents our own clinical observation of a rare combination of two neurological conditions — lower spastic paraplegia (Strumpell disease) and the formation of a cavity in the central canal of the spinal cord (hydromyelia). The development of slowly progressive muscle weakness and spasticity in the patient's legs was associated with the presence of a cavity in the spinal cord detected on neuroimaging, leading to a misdiagnosis of syringomyelia. Subsequent review of the MRI and clinical data allowed us to interpret the formation of a cavity in the spinal cord as hydromyelia — a "benign" dilation of the central canal of the spinal cord, in contrast to syringomyelia, with no signs of neurological manifestations and no progression according to the MRI data. The revision of the diagnosis and the clinical and genetic analysis enabled the diagnosis of hereditary lower spastic paraplegia (Strumpell disease). Possible common pathogenetic mechanisms of hydromyelia and spastic paraplegia as well as modern data on the course, clinical and MRI features of hydromyelia and its differential diagnosis from syringomyelia are discussed.

Keywords: dilation of the central canal of the spinal cord; hydromyelia; lower spastic paraplegia; Strumpell disease.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG, Kurbanova AA. Lower spastic paraplegia combined with hydromyelia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):67–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-67-71

Нижняя спастическая параплегия (болезнь Штрюмпеля) — это генетически детерминированное заболевание, патофизиологическим субстратом которого является поражение пирамидных путей, клинически проявляющееся прогрессирующим повышением мышечного тонуса, оживлением сухожильных рефлексов, слабостью, преимущественно в нижних конечностях, патологическими симптомами в отсутствие нарушений чувствительности. В 20% случаев выявляются клинические признаки амиотрофии, фасцикуляции, атаксии, экстрапирамидных симптомов, атрофии зрительного нерва и когнитивных нарушений [1]. Существует более 80 различных фенотипов нижней спастической

параплегии (СП). Расположение локусов генов наследственной спастической параплегии обозначается как spastic paraplegia loci (SPG) и пронумеровано в порядке их обнаружения. Несмотря на открытие более 60 генов, ответственных за развитие различных типов заболевания, многие пациенты с фенотипом данной патологии не имеют идентифицированной мутации гена [2]. Как известно, нижняя СП не имеет характерных проявлений на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга. Если изменения выявляются по данным нейровизуализации, они зачастую неспецифичны и зависят от генетического подтипа. Особенности могут включать: атрофию мозолистого те-

ла; увеличение интенсивности сигнала в заднем отделе внутренней капсулы в режиме T2; атрофию спинного мозга; увеличение интенсивности сигнала в области передних рогов боковых желудочков в режимах T2 и FLAIR; атрофию мозжечка [3]; гидроцефалию [4].

Описаны клинические наблюдения сочетания герeditарной СП с другими патологиями нервной системы. Среди них комбинация с медленно прогрессирующим боковым амиотрофическим склерозом, при котором у пациентов с мутациями в гене *SPG11*, характерными для герeditарной СП, наблюдались признаки моторного нейронного поражения, сходные с боковым амиотрофическим склерозом [5]. В работе J. Finsterer и J. Burgunder [6] обсуждается ассоциация герeditарной нижней СП с нарушениями митохондриального метаболизма, что может приводить к сочетанию с митохондриальными заболеваниями, такими как оптическая невропатия Лебера или митохондриальная миопатия. В наблюдениях, описывающих комбинацию дистонии-паркинсонизма с нижней СП, авторы сообщают о возможном наличии общих патогенетических механизмов, ассоциированных с генетическими мутациями [7]. В статье С. Blackstone [8] обсуждается ассоциация болезни Штрюмпеля с эпилепсией и интеллектуальной недостаточностью, особенно при мутациях в определенных генах, таких как *SPG11* и *SPG15*. Особое место в диагностике СП занимают случаи сочетания неврологических симптомов с наличием образования полостей в спинном мозге, что требует безусловного обсуждения роли выявляемых при МРТ спинальных изменений в генезе болезни Штрюмпеля. Подобная ассоциация патологий является редкой (описаны отдельные наблюдения), а предполагаемые механизмы мало изучены, что делает описание каждого клинического случая уникальным [9–11].

В качестве материалов при проведении анализа литературы были использованы интернет-платформы UpToDate, PubMed и Medscape, изучены российские и зарубежные источники. Глубина поиска составила свыше 7 лет.

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с сочетанием нижней СП и образования полости в области центрального канала спинного мозга (гидромиелии), выявленного при МРТ. Наличие спинального полостного сигнала при нейровизуализации на протяжении длительного времени приводило к ошибочному диагнозу.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 61 года, считает себя больной с октября 2012 г., когда появилось ощущение напряженности в правой нижней конечности, появление ощущения стягивания в ней. В июне 2016 г. появились аналогичные симптомы в левой нижней конечности. Обращалась за медицинской помощью амбулаторно, получала курсы неспецифической терапии (витамины группы В, ноотропные препараты) с отсутствием клинического эффекта. Клинические симптомы медленно прогрессировали. В марте 2017 г. появились изменения походки, ощущение слабости и нарушение мелкой моторики в руках. С декабря 2020 г. увеличилась слабость в ногах, стало тяжело вставать со стула, усилились ощущения стягивания в нижних конечностях. В 2021 г. обратилась к неврологу, проведена МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника. По данным МРТ головного мозга обнаружены единичные изменения вещества головного мозга сосудистого дисциркуляторного ха-

рактера. Отсутствие костно-невральных аномалий на уровне краниовертебрального перехода. По данным МРТ шейного отдела позвоночника (рис. 1) выявлено расширение центрального канала спинного мозга на уровне позвонков C_6 и C_7 диаметром до 2 мм, протяженностью до 35 мм; признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника в виде остеохондроза, спондилоартрита, спондилеза, протрузии межпозвоночных дисков C_6 – C_7 , C_7 – C_8 без признаков компрессии корешков. По данным медицинской документации, в неврологическом статусе были обнаружены следующие изменения: снижение мышечной силы в руках — 4–4,5 балла в дистальной и проксимальной группах мышц, оживление рефлексов, отсутствие изменений мышечного тонуса; снижение мышечной силы в ногах (проксимально — 4 балла, дистально справа — 2 балла, слева — 3 балла); повышение мышечного тонуса по спастическому типу в нижних конечностях с двух сторон; высокие сухожильные рефлексы с расширением зон, клonus стоп; положительный симптом Бабинского с двух сторон; отсутствие нарушений поверхностной и глубокой чувствительности; удовлетворительное выполнение координаторных проб в руках и невозможность выполнения пяточно-коленной пробы в обеих ногах ввиду грубого пареза; тазовых нарушений нет.

Учитывая наличие клинических признаков поражения спинного мозга в сочетании с МРТ-признаками образования полости в шейном отделе спинного мозга, был поставлен диагноз «сирингомиелия в форме тетрапареза, легкого в руках, умеренного в ногах». Пациентка была направлена к нейрохирургу для решения вопроса о возможности проведения оперативного лечения в связи с сирингомиелической полостью. На основании показателей МРТ: небольшого диаметра полости, отсутствия костно-невральной патологии на уровне краниовертебрального перехода — нейрохирургическое вмешательство не было рекомендовано. Больная продолжала наблюдаться с диагнозом «сирингомиелия» и получала симптоматическое лечение. В 2023 г. в связи с ухудшением состояния (нарастанием ощущения скованности и слабости в нижних конечностях, необходимостью использования дополнительных средств для передвижения) пациентка была направлена на повторное МРТ-исследование головного мозга и шейного отдела спинного мозга с последующей консультацией невролога. По данным МРТ головного мозга от 2023 г. — изменения вещества головного мозга дисциркуляторного характера в виде мультифокальных супратенториальных очагов глиоза. По данным МРТ шейного отдела спинного мозга от 2023 г. (рис. 2) динамики размеров и положения полости не наблюдалось (в области центрального канала, диаметром до 2 мм, протяженностью до 35 мм). Также выявлены дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, без признаков компрессии мозга.

Анамнез жизни: родилась вторым по счету ребенком в полной семье. Росла и развивалась нормально. Физиологическое развитие, по данным медицинской документации, соответствовало возрасту. У матери пациентки с сорокалетнего возраста появились слабость и скованность в нижних конечностях, приведшие к постепенному ограничению передвижения: передвигалась сначала с использованием трости, позже ходунков. Сведений о диагнозе не имелось. Соматически значимых патологических изменений не наблюдается.

При обследовании пациентки выявлено следующее. Сознание ясное, поведение адекватное. Когнитивные функции

не нарушены. Патологии черепных нервов не обнаружено. Мышечная сила в руках — 4 балла в дистальной и проксимальной группах мышц, рефлексы оживлены. Мышечная сила в ногах: проксимально — 3 балла, дистально справа — 1 балл, слева — 2 балла. Рефлексы оживлены, вызываются с расширенных зон, имеются клonusы стоп. Тонус повышен по спастическому типу в верхних и нижних конечностях с двух сторон. Симптом Бабинского положителен с двух сторон. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу не выполняет с двух сторон ввиду грубого пареза. Тазовых нарушений нет.

В общих клинических анализах крови, мочи, биохимических анализах крови, коагулограмме патологических изменений не обнаружено. По данным электронейромиографии: скорость проведения импульсов по моторным волокнам периферических нервных стволов на дистальных участках — в норме; М-ответы — в пределах варианта нормы. При проведении игольчатой электромиографии в исследованных мышцах не выявлено значимых изменений структуры потенциалов двигательных единиц, спонтанная активность не обнаружена.

Учитывая прогрессирующую слабость и высокую степень спастичности в конечностях, медленно прогрессирующее течение заболевания, наличиеотягощенного семейного анамнеза с аналогичной клинической картиной, признаки вовлечения центрального мотонейрона в патологический процесс по данным объективного осмотра, было принято реше-

ние о пересмотре диагноза и дальнейшего диагностического поиска. После анализа имеющихся данных был предположен наследственный характер заболевания с вовлечением центрального двигательного нейрона. Пациентка была направлена на генетическую консультацию с подозрением на наличие геридитарной СП. Заключение генетика: наследственная СП (болезнь Штрюмпеля), аутосомно-доминантный тип наследования.

Таким образом, совокупность клинических признаков, включающих в себя прогрессирующую слабость и спастичность в конечностях, медленно прогрессирующее течение заболевания, наличиеотягощенного семейного анамнеза с аналогичной клинической картиной, признаки вовлечения центрального мотонейрона в патологический процесс по данным объективного осмотра, выходящей за пределы иннервации C_{V-VI} , заключение генетика позволяют диагностировать у пациентки нижнюю СП с сопутствующей гидромиелией — без клинических проявлений.

Обсуждение

В приведенном наблюдении отмечалась клиническая картина медленно прогрессирующей патологии в виде нарастающей мышечной слабости и спастичности в верхних и нижних конечностях, приведших к ограничению самостоятельного передвижения и инвалидизации. Интерпре-

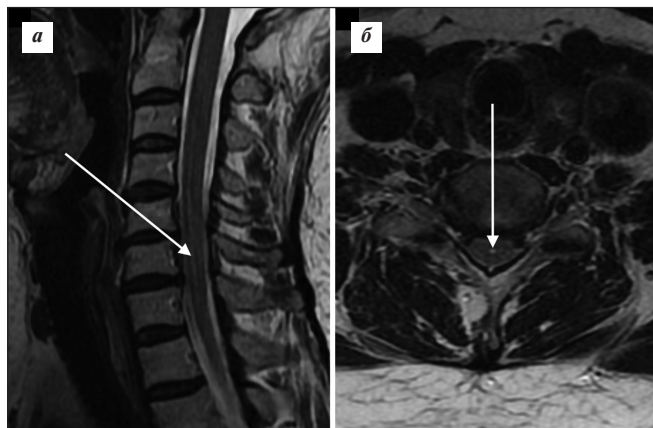


Рис. 1. МРТ-изображения шейного отдела позвоночника в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскости от 2021 г.: расширение центрального канала спинного мозга на уровне позвонков C_V и C_{VI} диаметром до 2 мм, протяженностью до 35 мм, признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника в виде остеохондроза, спондилоартрита, спондилеза, протрузии межпозвоночных дисков C_{V-VI} , C_{VI-VII} , гипертрофии желтой связки

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the cervical spine (year 2021) in the sagittal plane (a) and axial plane (b): widening of the central canal of the spinal cord at the level of the C_V and C_{VI} vertebrae with a diameter of up to 2 mm and a length of up to 35 mm, signs of degenerative-dystrophic changes in the cervical spine in the form of osteochondrosis, spondyloarthrosis, spondylosis, disc protrusion between C_{V-VI} and C_{VI-VII} and hypertrophy of the ligamentum flavum

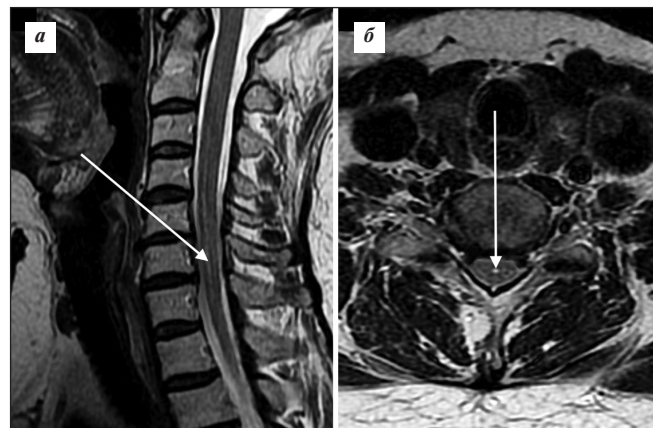


Рис. 2. МРТ-изображения шейного отдела позвоночника в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскости от 2023 г.: расширение центрального канала спинного мозга на уровне позвонков C_V и C_{VI} диаметром до 2 мм, протяженностью до 35 мм, признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника в виде остеохондроза, спондилоартрита, спондилеза, протрузии межпозвоночных дисков C_{V-VI} , C_{VI-VII} без признаков компрессии корешков, гипертрофии желтой связки. По сравнению с исследованием от 2021 г. — без отрицательной динамики

Fig. 2 Magnetic resonance imaging of the cervical spine (year 2023) in the sagittal plane (a) and axial plane (b): widening of the central canal of the spinal cord at the level of vertebrae C_V and C_{VI} with a diameter of up to 2 mm and a length of up to 35 mm, signs of degenerative-dystrophic changes in the cervical spine in the form of osteochondrosis, spondyloarthrosis, spondylosis, protrusion of intervertebral discs C_{V-VI} , C_{VI-VII} without signs of root compression, and hypertrophy of the ligamentum flavum. Compared to the MRI from 2021 — no negative dynamics

тации этого состояния как сирингомиелии способствовало выявление полости в спинном мозге. В настоящее время сирингомиелия рассматривается как вторичное образование полости, связанное с множеством этиологических факторов. Наиболее распространенным из них является наличие мальформации Киари 1-го типа, вызывающей нарушение ликвородинамики на уровне краниовертебрального перехода и, как результат, формирование полости в спинном мозге. Типичной локализацией полости при сирингомиелии, связанной с мальформацией Киари 1-го типа, является шейно-грудной уровень. Обнаружение на МРТ мальформации Киари 1-го типа и других аномалий краниовертебрального перехода является дополнительным аргументом в пользу диагностики сирингомиелии. Типичной же неврологической картиной является наличие пареза (чаще периферического или смешанного), прежде всего в руках, с последующим, но не обязательным, вовлечением ног [12]. Среди видов образования полостей выделяют истинные сирингомиелии, обусловленные нарушением движения цереброспинальной жидкости и в подавляющем большинстве случаев имеющие прогрессирующее развитие с увеличением размера. Другие кистозные образования спинного мозга (посттравматические, постишемические, постгеморрагические, атрофические, неопластические полости, расширение центрального канала), при которых не установлена патология ликвородинамики, характеризуются отсутствием прогрессирования по данным нейровизуализации [13]. Таким образом, не все полости, обнаруживаемые в спинном мозге при нейровизуализации, можно считать сирингомиелическими. Поэтому одним из важных вопросов является обсуждение результатов МРТ-исследования пациентки и их роли в формировании имеющихся клинических проявлений.

Сложность диагностики в описанном клиническом наблюдении обусловлена наличием нехарактерного для СП расширения центрального канала спинного мозга на шейном уровне по данным МРТ, которое было ошибочно расценено как сирингомиелическая полость и интерпретировано как причина развития спастичности и слабости. В этом смысле важной является дифференциальная диагностика сирингомиелической полости — преимущественно прогрессирующей МРТ-клинической патологии — и гидромиелии — состояния «доброкачественного» расширения центрального канала спинного мозга без признаков неврологических проявлений и МРТ-прогрессирования. Учитывая нейровизуальные показатели полости в приведенном наблюдении, такие как центральноканальное расположение МР-сигнала, диаметр полости до 2 мм, отсутствие факторов блокады тока цереброспинальной жидкости на спинальном уровне, а также на краниальном уровне (таких как мальформация Киари), отсутствие МРТ-прогрессирования, ее следует расценить как гидромиелию. Исследования Е.Г. Менделевич и Ч.С. Нуруллиной [14] свидетельствуют о том, что наличие на аксиальном срезе подобной центрально расположенной округлой полости малого диаметра, не увеличивающейся в размерах, не сопровождается неврологическими расстройствами с двигательными нарушениями. Анализируя роль гидромиелии в развитии неврологической симптоматики, следует отметить, что гидромиелия не может обусловить столь выраженную и прогрессирующую симптоматику в виде тетрапареза, па-

тологических симптомов. Помимо этого, имеющееся у пациентки расширение центрального канала спинного мозга должно быть четко охарактеризовано как имеющее прогностически благоприятное течение, в отличие от другого варианта образования полости — сирингомиелии. Как известно, нижняя СП не имеет характерных проявлений при МРТ-исследовании головного и спинного мозга. Если изменения выявляются по данным нейровизуализации, они зачастую неспецифичны и зависят от генетического подтипа [3].

Сочетание СП (болезни Штрюмпеля) и расширения центрального канала спинного мозга (гидромиелии) описывается в мировой литературе как редкое явление. В случаях, когда эти два состояния встречаются вместе, предполагается, что могут существовать общие патогенетические механизмы, такие как нарушения в развитии нервной системы или генетические аномалии, которые приводят к изменениям в структуре и функции спинного мозга.

Возможные общие патогенетические механизмы для наследственной СП и гидромиелии могут включать нарушения в развитии нервной системы, которые приводят к аномалиям в структуре и функции спинного мозга. Например, мутации в генах, отвечающих за развитие и поддержание целостности нервной ткани, могут одновременно способствовать развитию спастичности и изменениям в анатомии спинного мозга, включая расширение центрального канала.

По имеющимся в литературе данным, описаны единичные случаи сочетания вышеописанных патологий. В работе М. Masciullo и соавт. [9] авторы предположили, что наличие гидромиелии не является простой комбинацией заболеваний, а может быть частью фенотипа пациента. Было установлено, что экспрессия гена *CYP2U1* играет решающую роль в развитии нервной системы. Мутация в гене *CYP2U1*, которая возникает при наследственной СП, вызывает нарушение митохондриального функционирования и косвенно может оказывать влияние на закладку центральной нервной системы в онтогенезе, приводя к возникновению гидромиелии [9]. В подтверждение данной гипотезы описаны случаи сочетания гидромиелии у пациентов с наследственной сенсомоторной полиневропатией (болезнь Шарко—Мари—Тута) типа 2а с мутацией в гене *MFN2*, который аналогично кодирует белок, регулирующий энергетический метаболизм и митохондриальное функционирование, и может оказывать влияние на закладку центральной нервной системы [15].

В клиническом наблюдении сочетания нижней спастической параплегии, обусловленной мутацией в гене *ATL1*, и гидромиелии у 4-летней девочки, описанном учеными из Индии [10], исследователи предполагают, что гидромиелия все же является случайной диагностической находкой и не объясняет весь спектр клинических симптомов у пациента.

Таким образом, механизм формирования центрально-канального образования полости у таких пациентов на данный момент не ясен, однако можно выдвинуть гипотезу, что нейродегенеративные изменения в нервной ткани могут способствовать нарушению циркуляции цереброспинальной жидкости в области спинного мозга. Подобное предположение становится более логичным в свете недавнего невропатологического исследования, в котором проводилась аутопсия головного и спинного мозга у пациентов с наслед-

тарной СП 11-го типа. Исследование подтвердило кортикальную атрофию и демиелинизацию пирамидных путей, а также потерю моторных нейронов в продолговатом мозге и передних рогах спинного мозга, что напоминает патоморфологическую картину при боковом амиотрофическом склерозе [16]. В целом, существует вероятность того, что гидромиелия может быть частью фенотипа при наследственной СП 11-го типа [11].

Заключение

На текущий момент данные о возможных общих патогенетических механизмах гидромиелии и герединтарной

нижней СП остаются предметом научных дискуссий и требуют дополнительных исследований. Существующие исследования подчеркивают сложность и многофакторность патогенеза обоих состояний, а также важность генетического компонента в их развитии.

Однако, несмотря на потенциальную связь между этими двумя состояниями, доказательства общих патогенетических механизмов остаются ограниченными [17]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления точных молекулярных и клеточных механизмов, которые могут приводить к развитию гидромиелии у пациентов с герединтарной СП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):674-80. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f190ba
- Москалева ПВ, Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Трудности диагностики дебюта спастической параплегии 11-го типа у ребенка. *Трудный пациент*. 2019;17(1-2):42-8. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10007 [Moskaleva PV, Weiman YeE, Shnayder NA, et al. Difficulties in diagnosing the onset of spastic paraplegia type 11 in a child. *Trudnyi patsient = Difficult patient*. 2019;17(1-2):42-8. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10007 (In Russ.)].
- Shribman S, Reid E, Crosby AH, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2019 Dec;18(12):1136-46. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2. Epub 2019 Jul 31.
- Da Graca FF, de Rezende TJR, Vasconcellos LFR, et al. Neuroimaging in Hereditary Spastic Paraplegias: Current Use and Future Perspectives. *Front Neurol*. 2019 Jan 16;9:1117. doi: 10.3389/fneur.2018.01117
- Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, et al. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 2010;74(17):1384-9. doi: 0.1212/01.wnl.0000294327.66106.3d
- Finsterer J, Burgunder J. Recent progress in the genetics of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(6):497-508. doi: 10.1055/s-2006-923982
- Kara E, Tucci A, Manzoni C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016 July;139(7):1904-18. doi: 10.1093/brain/aww111
- Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:633-52. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00041-7
- Masciullo M, Tessa A, Perazza S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Novel mutations and expansion of the phenotype variability in SPG56. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 May;20(3):444-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.02.001. Epub 2016 Feb 18.
- Singanamalla B, Kesavan S, Saini AG. Familial Spastic Paraparesis: A Novel Mutation in a 4-Year-Old Girl. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 May-Jun;23(3):386-7. doi: 10.4103/aian.AIAN_424_19. Epub 2020 Jun 10.
- Kim GH, Song T, Lee J, Jang DH. Syringomyelia: A New Phenotype of SPG11-Related Hereditary Spastic Paraplegia? *Brain Neurorehabil*. 2023 Jul 6;16(2):e14. doi: 10.12786/bn.2023.16.e14
- Менделевич ЕГ, Михайлов МК, Богданов ЭИ. Сирингомиелия и мальформация Арнольда—Киари. Монография. Казань: Медицина; 2002. 236 с.
- [Mendelevich EG, Mikhailov MK, Bogdanov EI. Syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. Monography. Kazan: Medicine; 2002. 236 p. (In Russ.)].
- Klekamp J. How Should Syringomyelia be Defined and Diagnosed? *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:e729-e745. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.156. Epub 2018 Jan 6.
- Менделевич ЕГ, Нуруллина ЧС. Гидромиелия: клинические и МР-томографические показатели. *Неврологический вестник*. 2017;49(3):106-7. doi: 10.17816/nb14101 [Mendelevich EG, Nurullina ChS. Hydromyelia: clinical and MR-tomographic features. *Nevrologicheskii vestnik = Neurological Bulletin*. 2017;49(3):106-7. doi: 10.17816/nb14101 (In Russ.)].
- Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):1036-42. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.629
- Denora PS, Smets K, Zolfanelli F, et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain*. 2016 Jun;139(Pt 6):1723-34. doi: 10.1093/brain/aww061. Epub 2016 Mar 25.
- Smith B, Martin J, Miller D. Hydromyelia: Current concepts and management. *J Neurosurg Pediatr*. 2022;29(1):1-10. doi: 10.1016/j.neurol.2020.07.004

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.10.2024 / 14.01.2025 / 15.01.2025

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.

Менделевич Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>



Первый опыт применения офатумумаба для лечения педиатрического рассеянного склероза в реальной российской клинической практике. Серия случаев

Кузьминых Е.Д.¹, Лебедев В.М.¹, Сенченко В.Е.¹, Черепянский М.С.², Гончар В.А.³, Коробко Д.С.^{4,5}

¹ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург;

²ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», Сыктывкар; ³ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар; ⁴Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы

ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁵кафедра неврологии

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

¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9; ²Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 114;

³Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6; ⁴Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немiroвича-Данченко, 130;

⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости рассеянным склерозом (РС) в детской популяции. В связи с отсутствием отдельных клинических рекомендаций по лечению педиатрического РС, а также с расширением терапевтических возможностей актуально обсуждение и определение новых протоколов лечения РС у пациентов детского и подросткового возраста. В статье представлена серия клинических случаев применения офатумумаба у пациентов младше 18 лет с ремиттирующим типом течения РС (РРС). В первом наблюдении пациентка 16 лет с РРС переведена на терапию офатумумабом в связи с сохранявшейся клинической и радиологической активностью заболевания на фоне терапии диметилфумаратом. После первой инъекции отмечались гипертермия до 38,6 °C и цефалгия, с регрессом на фоне симптоматической терапии. При последующих инъекциях побочных эффектов не зарегистрировано, в течение 6 мес применения препарата у пациентки отмечается клинко-радиологическая ремиссия.

Во втором наблюдении у пациентки 17 лет с четырехлетним стажем заболевания зарегистрирована резистентность к терапии препаратами первой линии (интерферон β1а и глатирамера ацетат), в связи с чем произведена смена терапии на офатумумаб. После первой инъекции отмечалась стойкая гипертермия до 39,3 °C в течение двух дней, в связи с чем при последующих двух инъекциях проводилась премедикация антипиретическим и антигистаминным препаратами. В дальнейшем побочных явлений не зарегистрировано, отмечалась хорошая переносимость терапии, проведения премедикации не требовалось. В течение полугода сохраняется клиническая ремиссия заболевания, отмечается отсутствие признаков активности процесса по результатам контрольной МРТ.

В третьем наблюдении пациенту 17 лет с быстро прогрессирующим типом течения РС инициирована терапия офатумумабом. В течение 9 мес лечения нежелательных явлений не зарегистрировано, на контрольной МРТ признаков активности процесса не выявлено, отмечено уменьшение размеров некоторых очагов.

Таким образом, продемонстрированы высокая краткосрочная эффективность, хорошая переносимость и безопасность офатумумаба в лечении РС у пациентов младше 18 лет, соответствующие результатам применения препарата во взрослой популяции; непредвиденных нежелательных явлений не наблюдалось. Подкожный способ введения способствовал большей приверженности пациентов терапии.

Ключевые слова: офатумумаб; педиатрический рассеянный склероз, рассеянный склероз; анти-CD20 моноклональные антитела; анти-CD20-терапия.

Контакты: Валерий Михайлович Лебедев; lebedevvaleriy@bk.ru

Для ссылки: Кузьминых ЕД, Лебедев ВМ, Сенченко ВЕ, Черепянский МС, Гончар ВА, Коробко ДС. Первый опыт применения офатумумаба для лечения педиатрического рассеянного склероза в реальной российской клинической практике. Серия случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):72–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-72-77

The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series

Kuzminykh E.D.¹, Lebedev V.M.¹, Senchenko V.E.¹, Cherepyansky M.S.², Gonchar V.A.³, Korobko D.S.^{4,5}

¹N.P. Bekhterev Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; ²Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar; ³Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar; ⁴Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk;

⁵Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

¹9, Akademika Pavlova St., St. Petersburg 197022, Russia; ²114, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia; ³166/6, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia; ⁴130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁵52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

In recent years, the incidence of multiple sclerosis (MS) has increased in the pediatric population. As there are no separate clinical guidelines for the treatment of pediatric MS and therapeutic options have expanded, it is important to discuss and establish new protocols for the treatment of MS in children and adolescents. This article presents a series of clinical cases of the use of ofatumumab in patients under 18 years of age with a relapsing-remitting MS (RRMS).

In the first observation, a 16-year-old female patient with RRMS was switched to ofatumumab therapy due to persistent clinical and radiological activity of the disease during dimethyl fumarate therapy. After the first injection, hyperthermia of up to 38.6 °C and cephalgia were observed, which resolved on the background of symptomatic therapy. No adverse events occurred with subsequent injections, and the patient had clinical and radiological remission during the six-month use of the drug.

In the second observation, a 17-year-old female patient with a four-year history of the disease showed resistance to first-line therapy (interferon β 1a and glatiramer acetate), so therapy was switched to ofatumumab. After the first injection, persistent hyperthermia of up to 39.3 °C was observed for two days, therefore, premedication with antipyretic and antihistamine medication was performed for the next two injections. No further adverse events were recorded, the therapy was well tolerated, and premedication was not required. The clinical remission of the disease lasted for six months and the results of the control MRI showed no signs of disease activity.

In the third observation, ofatumumab therapy was initiated in a 17-year-old patient with rapidly progressive MS. No adverse events were recorded during the 9-month treatment, no signs of the disease activity were detected on the control MRI, and a decrease in the size of some foci was observed. Thus, high short-term efficacy, good tolerability and safety of ofatumumab in the treatment of MS in patients under 18 years of age were demonstrated, which are consistent with the results of the use of the drug in the adult population; no unexpected adverse events were observed. The subcutaneous route of administration contributed to improved patients' adherence to therapy.

Keywords: ofatumumab; pediatric multiple sclerosis; multiple sclerosis; anti-CD20 monoclonal antibody; anti-CD20 therapy.

Contact: Valery Mikhailovich Lebedev; lebedevvaleriy@bk.ru

For reference: Kuzminykh ED, Lebedev VM, Senchenko VE, Cherepyansky MS, Gonchar VA, Korobko DS. The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):72–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-72-77

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), наиболее распространенное среди людей молодого возраста, которое может возникать и у детей. На долю педиатрического РС приходится 4,4–7,8% всех случаев РС в разных странах [1], при этом в последние 15 лет сообщается об увеличении заболеваемости РС в детской популяции [2, 3]. В отличие от взрослой формы, для педиатрического РС не существует отдельных клинических рекомендаций. Показания, результаты применения, ограничения, проблемы безопасности и процедуры мониторинга препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), касающиеся их использования у взрослых с РС, были подробно описаны в международных и национальных руководствах [1, 4]. Как и в национальных рекомендациях по РС других стран, в нашей стране педиатрический РС упоминается коротко [4]. Рекомендации по его лечению были опубликованы в 2016 г., когда было доступно лишь несколько ПИТРС; в них предлагался эскалационный подход: начинать лечение пациентов с РС с помощью интерферона β (ИФН β) и глатирамера ацетата и использовать высокоэффективные ПИТРС (ВЭ-ПИТРС) у отдельных пациентов, страдающих активной и агрессивной формой РС или не отвечающих на терапию ИФН либо глатирамера ацетатом [5].

Новые и более эффективные ПИТРС в настоящее время доступны во многих странах. Было опубликовано множество наблюдательных исследований по их применению как у взрослых, так и у детей и подростков с РС, при этом в некоторых из них изучались исходы раннего назначения ВЭ-ПИТРС [6]. «Старый» эскалационный подход, по мнению некоторых экспертов, следует изменить в пользу более широкого использования новых ВЭ-ПИТРС (см. рисунок) [1] из-за их превосходства в показателях клинического и радиологического исходов, лучшей переноси-

мости, более низкой частоты прекращения лечения и, в настоящее время, наличия у некоторых современных ВЭ-ПИТРС благоприятного профиля безопасности, сопоставимого с препаратами первой линии¹. Одним из примеров смены подходов могут служить опубликованные данные канадских коллег (регион Альберта): в 2019 г. произошел быстрый переход от инъекционных препаратов (чаще всего ИФН) к более новым и эффективным препаратам, в результате чего в настоящее время в терапии педиатрического РС чаще всего применяются анти-В-клеточные препараты (41%) и финголимод (20%) [7]. В связи с вышесказанным дальнейшее обсуждение и определение новых протоколов лечения РС у детей и подростков представляются крайне актуальными.

Представляем клинические наблюдения, посвященные оценке краткосрочной эффективности и безопасности применения препарата анти-В-клеточной терапии для подкожного введения (офатумумаб) в лечении ремиттирующего РС (РРС) у пациентов младше 18 лет.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка У., 16 лет, впервые госпитализирована в Институт мозга человека (ИМЧ) РАН в июне 2024 г. На момент поступления в неврологическом статусе отмечалась минимальная неврологическая симптоматика в виде изолированных глазодвигательных нарушений.

Дебют заболевания в 2022 г. в возрасте 14 лет в виде гипестезии правой половины головы и лица и правой верхней конечности с последующим самостоятельным регрессом. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены очаги демиелинизации в головном и шейном отделах спинного мозга, удовлетворяющие критериям диссемина-

¹Классификация ПИТРС в соответствии с текущими национальными клиническими рекомендациями [4].

ции во времени и пространстве. Диагностирован РС, рекомендована терапия диметилфумаратом, которая была инициирована в конце 2022 г. В марте 2024 г. развился второй клинический эпизод в виде гипестезии левой половины лица и левых конечностей, с регрессом на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном. При контрольной МРТ головного мозга от апреля 2024 г. выявлено накопление парамагнетика одним очагом.

С учетом неэффективности терапии диметилфумаратом (обострение и радиологическое прогрессирование заболевания) с целью подавления активности процесса, предотвращения повторных обострений и инвалидизации пациентке рекомендована терапия офатумумабом.

До инициации терапии пациентке был выполнен ряд необходимых лабораторно-инструментальных обследований, в том числе анализы на наличие антител к вирусу ветряной оспы, антител к ядерному антигену вируса гепатита В, а также иммунодиагностика туберкулезной инфекции (T-SPOT.TB) — противопоказаний к терапии не выявлено. 17 июня 2024 г. пациентке была инициирована терапия офатумумабом 20 мг / 0,4 мл подкожно (п/к), в условиях стационара ИМЧ РАН проведены три последовательные инъекции с интервалом 7 дней.

Спустя 3 ч после первой инъекции препарата отмечались следующие нежелательные явления (НЯ): повышение температуры тела до 38,6 °С, диффузная головная боль, с полным регрессом гипертермии и цефалгического синдрома после приема 500 мг парацетамола.

НЯ после повторных инъекций зарегистрировано не было. Перед каждой инъекцией и после введения препарата проводился мониторинг витальных функций пациентки — измерение артериального давления, пульса и температуры тела.

Пациентка поддерживает связь с лечащим врачом, до настоящего времени обострений заболевания и НЯ не зарегистрировано, состояние пациентки остается стабильным, отклонений в контрольных клиническом и биохимическом анализах крови не отмечено. По результатам контрольной МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с контрастированием от 10.12.2024 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров ранее описанных очагов, без МР-признаков активности процесса.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 17 лет, находилась на стационарном лечении в ИМЧ РАН в июле 2024 г. Дебют заболевания в возрасте 13 лет в виде шаткости, тошноты и рвоты с самостоятельным регрессом. В возрасте 14 лет отмечался повторный эпизод возникновения координаторных нарушений, с самостоятельным регрессом в течение двух дней. На МРТ головного мозга выявлены множественные очаговые изменения демиелинизирующего характера, часть очагов накапливали контрастное вещество. Выявлен интратекальный синтез IgG, исключены инфекционный процесс и системные заболевания соединительной ткани. Установлен диагноз: РРС; с августа 2021 г. начата терапия ИФНβ1а в дозе 22 мкг.

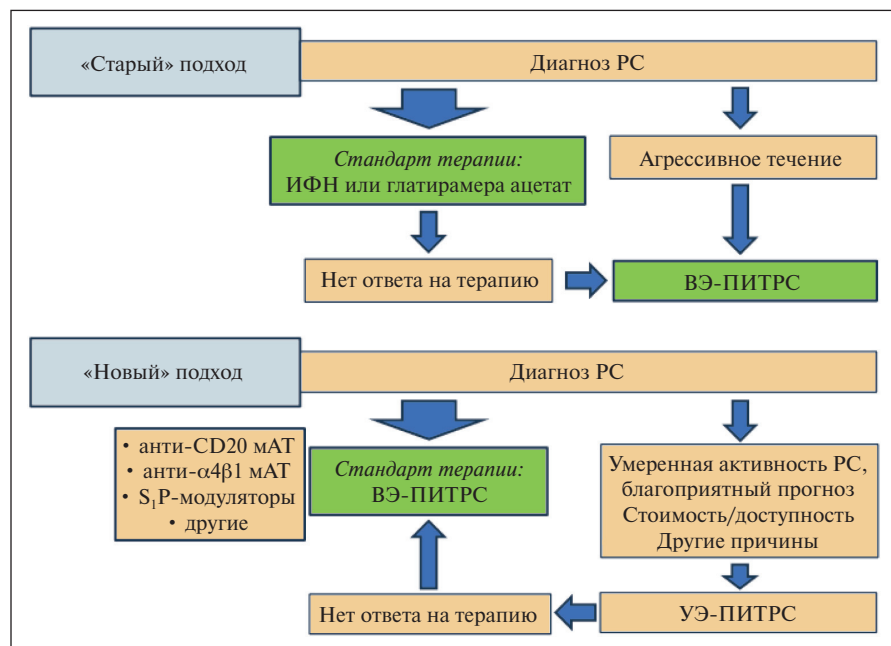
По результатам всех последующих контрольных МРТ головного мозга в течение двух лет отмечалась отрицательная динамика в виде появления новых очаговых изменений с признаками накопления контрастного вещества. Также за период терапии ИФНβ1а отмечались два обострения в виде нарушений чувствительности в нижних конечностях. В марте 2024 г. была произведена смена терапии ПИТРС на глатирамера ацетат, на фоне чего состояние пациентки оставалось клинически стабильным, однако по результатам контрольных

МРТ по-прежнему сохранялось радиологическое прогрессирование заболевания в виде появления новых контраст-позитивных очагов в веществе головного и спинного мозга.

С учетом резистентности к терапии ПИТРС первой линии, с целью подавления активности процесса и предотвращения повторных обострений и нарастания инвалидизации пациентке 15.07.2024 инициирована терапия офатумумабом 20 мг / 0,4 мл п/к.

После первой проведенной инъекции отмечалась стойкая гипертермия до 39,3 °С, сохранявшаяся на протяжении двух дней, с постепенным регрессом на фоне приема 1000 мг парацетамола в сутки. Также через 4 дня после первого введения препарата пациентка жаловалась на першение в горле, при осмотре также отмечалась гиперемия небных дужек. Через 4 дня катаральные явления полностью регрессировали.

В связи с высокой и стойкой гипертермией после первой инъекции принято решение о проведении премедикации парацетамолом в дозе 500 мг и клемастином в дозе 1 мг за 60 мин до вто-



Предложение нового терапевтического подхода в лечении РС у детей (адаптировано из [1]).

УЭ-ПИТРС — умеренно эффективные ПИТРС; МАТ — моноклональные антитела
Proposal for a new therapeutic approach for the treatment of MS in children (adapted from [1])

рой и третьей инъекций офатумумаба. На фоне применения вышеуказанной премедикации повторного развития гипертермической реакции, а также других инъекционных или аллергических реакций не выявлено.

Последующие самостоятельные введения один раз в месяц выполнялись без использования премедикации, НЯ зарегистрировано не было, клинически состояние остается стабильным, патологических изменений в клиническом и биохимическом анализе крови не отмечается. 01.12.2024 выполнена контрольная МРТ головного мозга: без отрицательной динамики, отмечается регресс накопления контрастного вещества выявленными очагами.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Х., 17 лет. Первый клинический эпизод имел место в апреле 2023 г., когда на фоне полного благополучия развились пароксизмальные состояния в виде ощущения жара и слабости мышц верхних конечностей, онемения пальцев, мышц рта, брадилалии, дизартрии длительностью до 10 с с частотой до 10 раз в день. По результатам МРТ выявлено множественное очаговое поражение супра- и инфратенториально, без признаков патологического накопления контрастного вещества. Рекомендовано наблюдение в динамике, жалобы сохранялись. В феврале 2024 г. поступил в отделение нейрохирургии Республиканской детской клинической больницы Сыктывкара по экстренным показаниям. На момент осмотра отмечалось резкое ухудшение зрения на левый глаз, в неврологическом статусе без особенностей. 12.02.2024 при контрольной МРТ головного мозга выявлены новые очаговые изменения демиелинизирующего характера. В цереброспинальной жидкости выявлен 2-й тип синтеза IgG. По результатам зрительных потенциалов выявлены признаки нарушения проведения по демиелинизирующему типу с двух сторон. Диагностирован быстропрогрессирующий РРС, в связи с чем рекомендована терапия ПИТРС второй линии. С 28.03.2024 по настоящее время получает терапию офатумумабом 20 мг п/к ежемесячно. В ходе наблюдения за пациентом каких-либо системных или локальных НЯ выявлено не было, состояние остается стабильным. По результатам контрольной МРТ головного мозга от 11.09.2024 признаков активности процесса не зарегистрировано, отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров отдельных очагов. Отклонений лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время В-лимфоциты рассматриваются как «ключевые игроки» патогенеза РС [8]. Анти-В-клеточные препараты относятся к классу мАТ к CD20-белку на поверхности В-лимфоцитов, эволюция которых проходила от химерных (ритуксимаб, убитуксимаб) и гуманизированных (окрелизумаб), содержащих мышинные компоненты, до полностью человеческих мАТ (офатумумаб). Офатумумаб является в настоящее время единственным полностью человеческим мАТ, применяемым в лечении РС [9]. Полностью человеческое мАТ, как и любой белок без мышинных последовательностей, характеризуется наименьшей иммуногенностью, что может способствовать достижению лучшего профиля безопасности [10, 11]. Кроме того, способ введения препарата также оказывает влияние на безопасность терапии. Подкожное введение офатумумаба мо-

жет способствовать сохранению иммунной защиты организма от инфекций, поскольку оказывает щадящее действие на В-клетки маргинальной и фолликулярной зон в селезенке по сравнению с внутривенным введением анти-CD20 мАТ, в частности окрелизумаба [12]. Это способствует пониманию некоторых различий в профилях эффективности и безопасности внутри класса анти-CD20 мАТ для лечения РС [12].

Как указано в общей характеристике лекарственного препарата офатумумаб, 20 мг для п/к введения, безопасность и эффективность его применения у детей в возрасте от 0 до 18 лет еще не установлены [13]. Вместе с тем моделирование фармакокинетики и фармакодинамики для педиатрической популяции пациентов с РС показало, что предложенный режим дозирования офатумумаба, применяемый у взрослых, подходит и для детей (старше 10 лет), а восстановление (реплегия) В-лимфоцитов после отмены препарата будет более быстрым [14]. Применение препарата офатумумаб в дозе 20 мг п/к у пациента с РС младше 18 лет вне показаний (off-label) впервые описано в статье, посвященной применению ВЭ-ПИТРС в качестве препаратов первой линии [6]. Результаты этого когортного исследования в детской популяции пациентов с РС (средний возраст — 16 лет) показывают, что использование ВЭ-ПИТРС (включая офатумумаб) в качестве первого препарата снижало риск первого обострения на 54%, характеризовалось более низкой частотой переключения на другие препараты и лучшей переносимостью в среднесрочной перспективе по сравнению с ПИТРС умеренной эффективности [6]. Подробное описание отдельных клинических случаев в данном исследовании представлено не было.

В настоящее время нет публикаций о результатах продолжающегося рандомизированного исследования NEOS, в котором изучаются эффективность и безопасность офатумумаба и сипонимода в сравнении с финголимодом у педиатрических пациентов в возрасте старше 10 и младше 18 лет [15, 16]. В настоящее время продолжается набор участников в исследование, предполагаемая дата первичного завершения — август 2026 г. В клинических рекомендациях отсутствует информация об использовании офатумумаба в лечении детей младше 18 лет [4, 17, 18]. Однако на сайте профильного медицинского сообщества опубликован проект клинических рекомендаций, поданный на утверждение в Минздрав России, где препарат офатумумаб упомянут в соответствующем разделе, посвященном терапии РС у детей: «Пациентам с 10 до 18 лет с агрессивным РРС или резистентностью к ПИТРС, с уровнем РШСИ $\leq 6,5$ баллов², рекомендуются ПИТРС (Приложение 3.7): <...> Офатумумаб 20 мг подкожно 1 раз в месяц. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5). Комментарий: в связи с недостаточными данными по безопасности и эффективности у детей младше 10 лет данные препараты назначаются по решению врачебной комиссии» [19].

Опыт применения офатумумаба конкретно в дозе 20 мг п/к у пациентов младше 18 лет при другой неврологической патологии также ограничен [13, 14]. В единственном известном случае офатумумаб использовался для лечения

²РШСИ — оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента.

рефрактерного аквапорин-позитивного (AQP4-IgG+) заболевания спектра оптиконевромиелита у ребенка 8 лет в следующем режиме: 20 мг п/к еженедельно в течение 4 нед, затем 20 мг п/к каждые 4 нед [20]. В ряде клинических случаев офатумумаб был применен внутривенно у детей и подростков с заболеваниями, ассоциированными с IgG-антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG), у некоторых из них болезнь имела тяжелое рецидивирующее течение и/или наблюдалась рефрактерность к лечению [21–23]. В целом, продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности, сопоставимый с продемонстрированным в других клинических исследованиях [20–23].

В представленной серии клинических наблюдений показана высокая эффективность препарата офатумумаб в педиатрической популяции. Все пациенты не имели обострений и нарастания неврологических нарушений в течение первого полугодия применения, а по результатам контрольных МРТ-исследований уже через 5–6 мес после начала лечения отсутствовала радиологическая активность заболевания. Полученные данные соответствуют результатам клинических исследований II–III фазы по применению офатумумаба у взрослых пациентов с РС, согласно которым уже в течение первых 12 нед на МРТ наблюдалось выраженное и быстрое уменьшение количества очагов, накапливающих контрастное вещество (Gd⁺ T1), и новых или увеличивающихся очагов T2 [24, 25]. Профиль безопасности препарата соответствует таковому во взрослой популяции: зарегистрированы лишь инъекционные реакции только после

первых введений. Отмечалась высокая приверженность пациентов лечению в связи с подкожным способом введения препарата, отсутствием необходимости госпитализации для проведения инфузии и необходимости применения препаратов премедикации.

Заключение

Поиск новых опций лечения педиатрического РС приобретает все большую актуальность в связи с ростом заболеваемости и улучшением диагностических возможностей. Новые варианты терапии, появившиеся в течение последних 10–15 лет, предоставляют специалистам возможность делать оптимальный выбор ПИТРС с учетом эффективности, безопасности и приверженности терапии. Анти-CD20 МАТ имеют один из лучших профилей эффективности и безопасности среди препаратов ПИТРС второй линии, а появление подкожной формы офатумумаба с режимом введения 1 раз в месяц, вероятно, значительно увеличит приверженность терапии. В представленной серии клинических наблюдений продемонстрированы высокая краткосрочная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения офатумумаба у пациентов младше 18 лет, соответствующие результатам применения препарата во взрослой популяции; непредвиденных НЯ не наблюдалось. Тем не менее необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами и описание новых клинических случаев с целью накопления и систематизации данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghezzi A. Old and New Strategies in the Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis: A Personal View for a New Treatment Approach. *Neurol Ther.* 2024 Aug;13(4):949–63. doi: 10.1007/s40120-024-00633-6. Epub 2024 Jun 1.
- Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2019 Oct;34(12):705–12. doi: 10.1177/0883073819845827. Epub 2019 Jun 11.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):520–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Клинические рекомендации «Рассеянный склероз» 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1 (дата обращения 20.08.2024). [Clinical guidelines “Multiple sclerosis” 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1 (accessed 20.08.2024) (In Russ.)].
- Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S97–S102. doi: 10.1212/WNL.0000000000002823. Erratum in: *Neurology.* 2016 Nov 8;87(19):2068. doi: 10.1212/WNL.0000000000003369
- Benallegue N, Rollet F, Wiertlewski S, et al; OFSEP (Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques) Investigators. Highly Effective Therapies as First-Line Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024 Mar 1;81(3):273–82. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5566
- Yearwood C, Wilbur C. Trends in the Epidemiology and Treatment of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis in Alberta, Canada. *J Child Neurol.* 2023 Apr;38(5):321–8. doi: 10.1177/08830738231176588
- Pröbstel AK, Hauser SL. Multiple Sclerosis: B Cells Take Center Stage. *J Neuroophthalmol.* 2018 Jun;38(2):251–8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000642
- Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol.* 2024 Apr;271(4):1515–35. doi: 10.1007/s00415-023-12007-3
- Voge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines.* 2019 Mar 14;7(1):20. doi: 10.3390/biomedicines7010020
- Mayrhofer P, Kunert R. Nomenclature of humanized mAbs: Early concepts, current challenges and future perspectives. *Hum Antibodies.* 2019;27(1):37–51. doi: 10.3233/HAB-180347
- Torres JB, Roodselaar J, Sealey M, et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol.* 2022 Jul 28;13:814064. doi: 10.3389/fimmu.2022.814064
- Инструкция по применению лекарственного препарата Бонспри® (ОХЛП) ЛП-№(001332)-(РГ-РУ)-251022. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7979032d-b214-4fa5-b9f2-f1731148f509 (дата обращения 20.11.2024). [Instructions for use of the medicinal product Bonspri® (SmPC) LP-№(001332)-(RG-RU)-251022. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7979032d-b214-4fa5-b9f2-f1731148f509 (accessed 20.11.2024) (In Russ.)].
- Skataric M, Savelieva M, Pigeolet E, Leppert D. Ofatumumab Dose Selection in Pediatric Population with Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract T-090 for the Ninth American Conference on Pharmacometrics (ACoP9). *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45(Suppl 1):3–134. doi: 10.1007/s10928-018-9606-9
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04926818. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926818>

16. Gärtner J, Deiva K, Graves J, et al. Innovative Phase 3 NEOS Study Design Evaluating Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Versus Fingolimod in Paediatric Multiple Sclerosis. Poster 102. Poster presented at the 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13–15 October 2021. Available at: https://www.medcommshydrhosting.com/MSKnowledgecenter/ectrims/2021/posters/P102_ECTRIMS2021.pdf (accessed 20.09.2024).
17. National Multiple Sclerosis Society Pediatric MS. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Pediatric-MS>
18. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol.* 2021 May 17;12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095
19. Проект Клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» от 2024 (МАВРС). Доступно по ссылке: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/> (дата обращения 20.08.2024). [Draft Clinical Guidelines for Multiple Sclerosis 2024 (MAPCMS). Available at: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/> (accessed 20.08.2024) (In Russ.)].
20. Maillart E, Renaldo F, Papeix C, et al. Dramatic efficacy of ofatumumab in refractory pediatric-onset AQP4-IgG neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Feb 25;7(3):e683. doi: 10.1212%2FNXI.0000000000000683
21. Sedani S, Absoud M, Milford D, et al. Good response to Ofatumumab in a child with severe relapsing Neuromyelitis Optica. P675. *Mult Scler J.* 2012;18:(S4):279-508. doi: 10.1177/1352458512459021
22. Gou B, Yang P, Feng J, et al. The case report of AQP4 and MOG IgG double positive NMOSD treated with subcutaneous Ofatumumab. *J Neuroimmunol.* 2023 Mar 15;376:578035. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578035
23. Hiya S, Yoshimura H, Kawamoto M. Successful treatment with subcutaneous ofatumumab in an adolescent patient with refractory myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G-associated disease (MOGAD). *eNeurologicalSci.* 2023 Apr 6;31:100461. doi: 10.1007/s10928-018-9606-9
24. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler.* 2022;28(6):910-24. doi: 10.1177/13524585211044479
25. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al.; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

18.11.2024 / 28.01.2025 / 29.01.2025

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 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.

Кузьминых Е.Д. <https://orcid.org/0009-0008-0841-4765>

Лебедев В.М. <https://orcid.org/0000-0002-3358-5768>

Сенченко В.Е. <https://orcid.org/0009-0006-4737-3199>

Черепянский М.С. <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>

Гончар В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5630-6821>

Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>

Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза



Кулакова О.Г.¹, Матвеева Н.А.¹, Киселев И.С.¹, Бойко А.Н.^{1,2}, Фаворова О.О.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии Института клинической неврологии

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

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы полигенной природы, характеризующееся очаговым воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Клиническому течению РС свойственна высокая гетерогенность. Конкордантность клинических форм РС в семьях предполагает вовлеченность генетической вариативности в формирование фенотипа заболевания. Выявление генетических основ характера течения РС может не только объяснить природу наблюдаемой клинической гетерогенности, но и способствовать разработке новых инструментов для адекватного прогнозирования и персонализированного лечения заболевания. Для описания клинического течения РС используют показатели тяжести заболевания, которые характеризуют степень (скорость) прогрессирования РС. Основные методы оценки тяжести РС опираются на шкалы Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) и Age Related Multiple Sclerosis Severity Score (ARMSS). В настоящем обзоре суммированы данные о вкладе полиморфных генетических вариантов в тяжесть РС, оцениваемую по шкалам MSSS и ARMSS, которые были получены с помощью методов «ген-кандидат» и полногеномного поиска ассоциаций.

Ключевые слова: рассеянный склероз; тяжесть течения; вариативность генома; MSSS; ARMSS.

Контакты: Ольга Георгиевна Кулакова; olga.koulakova@gmail.com

Для ссылки: Кулакова ОГ, Матвеева НА, Киселев ИС, Бойко АН, Фаворова ОО. Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-78-84

Contribution of genomic variation to the severity of multiple sclerosis

Kulakova O.G.¹, Matveeva N.A.¹, Kiselev I.S.¹, Boyko A.N.^{1,2}, Favorova O.O.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system of polygenic nature, characterized by focal inflammation, demyelination and neurodegeneration. The clinical course of MS is characterized by great heterogeneity. The consistency of the clinical forms of MS in families indicates the involvement of genomic variation in the development of the clinical phenotype. Identifying the genetic basis of MS progression may not only explain the nature of the observed clinical heterogeneity but also contribute to the development of new tools for appropriate prognosis and personalized treatment of the disease. To describe the clinical course of MS, disease severity scores are used; they characterize the degree (speed) of MS progression. The most important methods for assessing the severity of MS are based on the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) and Age-Related Multiple Sclerosis Severity Score (ARMSS) scales. This review summarizes the data on the contribution of polymorphic genetic variants to MS severity as assessed by the MSSS and ARMSS scales. These data were obtained using the "candidate gene" method and genome-wide association studies.

Keywords: multiple sclerosis; severity; genome variability; MSSS; ARMSS.

Contact: Olga Georgievna Kulakova; olga.koulakova@gmail.com

For reference: Kulakova OG, Matveeva NA, Kiselev IS, Boyko AN, Favorova OO. Contribution of genomic variation to the severity of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-78-84

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) полигенной природы, характеризующееся очаговым воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. Клиническое течение РС отличается высокой гетерогенностью. У большинства больных РС наблюдается его ремиттирующая форма (РРС), при которой неврологическое ухудшение, вызванное воспалительными явлениями в ЦНС (обострение), чередуется со стадией полной или частичной ре-

миссии. Однако примерно у 10–15% пациентов развивается первично-прогрессирующий РС (ППРС), характеризующийся неуклонным нарастанием необратимой неврологической дисфункции. В свою очередь, течение даже наиболее распространенной формы — РРС — обладает выраженной клинической гетерогенностью: значительно различаются возраст и симптомы дебюта заболевания, тяжесть обострений, продолжительность ремиссий, скорость прогрессирования инвалидности и тяжесть РС [1].

Конкордантность клинических форм РС в семьях предполагает вовлеченность генетической вариативности в формирование фенотипа РС [2, 3]. Интерес к выявлению генетических предикторов фенотипа РС обусловлен предположением, что они могут не только объяснить природу наблюдаемой клинической гетерогенности, но и способствовать разработке инструментов для адекватного прогнозирования заболевания и персонализированного лечения. Для описания клинического течения РС используют показатели тяжести заболевания, которые характеризует степень (скорость) прогрессирования РС. Одним из наиболее часто используемых инструментов для оценки относительной тяжести РС стала разработанная в 2005 г. шкала тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS). В шкале MSSS, эмпирически построенной на клиническом наблюдении за прогрессированием РС у 9892 больных из Европы и Австралии, сравнивается степень инвалидности больного в баллах Расширенной шкалы статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) с распределением уровня инвалидности среди пациентов со сходной продолжительностью РС [4]. В 2017 г. была предложена Шкала оценки тяжести рассеянного склероза в зависимости от возраста (Age Related Multiple Sclerosis Severity Score, ARMSS), по которой проводили оценку тяжести РС путем ранжирования баллов по шкале EDSS в зависимости от возраста пациента на момент оценки [5]. В последнее время появилось несколько новых версий MSSS, однако эти две шкалы остаются наиболее широко используемыми методами оценки тяжести РС [6, 7]. В настоящем обзоре суммирована информация об исследованиях вклада полиморфных генетических вариантов в тяжесть клинического течения РС.

Вклад генетической вариативности в тяжесть течения РС: анализ методом «ген-кандидат»

Исследования вклада различных вариантов генов в тяжесть РС, оцененную по шкале MSSS, начались уже в 2005 г. [8]. Основные подходы к анализу — рассматриваемый в этом разделе классический «кандидатный подход», когда исследуют однонуклеотидные полиморфные варианты (single nucleotide polymorphism, SNP) отдельных генов-кандидатов, исходя из их возможного участия в патогенезе РС, и полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), основанный на одновременном анализе частот сотен тысяч распределенных по всему геному полиморфных вариантов; последний подход будет рассмотрен в следующем разделе. Поиск в базе данных PubMed по запросу «multiple sclerosis severity (MSSS OR multiple sclerosis severity) AND (genetic polymorphism OR gene variant)» обнаружил 50 исследований, выполненных методом «ген-кандидат» и опубликованных в период с 2005 по 2024 г., в которых рассматривали ассоциацию носительства полиморфных вариантов генов с тяжестью РС. Все исследования были проведены в достаточно гомогенных по этническому составу группах, включавших различные ветви европеоидов. В то же время группы больных РС во многих случаях были клинически гетерогенны — в них входили больные как РРС, так и ППРС, а во многих работах форма РС не указана. Численность групп также сильно различалась.

Особо следует отметить, что подходы к сравнению тяжести РС с использованием шкалы MSSS в разных исследованиях отличались: чаще всего проводили линейный регрессионный анализ всей выборки больных, ранжированных по показателям MSSS, или дихотомическое разделение больных РС на группы по различным значениям MSSS, а также сравнивали средние показатели (или медианы) MSSS у больных с разным генотипом. Хотя многие опубликованные исследования различались дизайном, подходом к анализу данных и уровнем значимости результатов, мы не останавливаемся на методических аспектах.

Несколько работ посвящены исследованию генов главного комплекса гистосовместимости (human leukocyte antigen, HLA) классов I и II — основного генетического фактора риска развития РС. В двух из них показано, что носительство аллеля HLA-DR15 не связано с тяжестью РС [9]. В работе [10] исследовали 8 SNP в локусе HLA (или в гене *HLA-DRA*); ни для одного из них не было обнаружено ассоциации с тяжестью РС. В то же время в группе бельгийских больных РС ($n=146$), для которых проводили расширенное генотипирование локуса HLA и 4-летнее наблюдение [11], было показано, что аллель HLA-A*02 ассоциирован с более низкими показателями MSSS, а аллели HLA-B*07, HLA-B*44, HLA-B*08 и HLA-DQB1*06 — с более сильным прогрессированием РС. Таким образом, вклад локуса HLA в тяжесть РС пока остается не до конца ясным и требует дальнейших исследований.

В табл. 1 представлены полиморфные варианты не-HLA генов, которые, по данным анализа с использованием подхода «ген-кандидат», ассоциированы на номинальном уровне значимости ($p<0,05$) с тяжестью РС, оцениваемой по шкале MSSS. Среди представленных в табл. 1 MSSS-ассоциированных генов — 40 белок-кодирующих и два гена микроРНК. Как видно из табл. 1, в большинстве случаев те или иные гены рассматривались как кандидатные только в единственном исследовании, и выводы об их ассоциации с тяжестью РС, безусловно, нуждаются в воспроизведении на независимых выборках.

Ассоциацию некоторых SNP с тяжестью РС наблюдали только у мужчин или только у женщин [12–17]. Эти данные не удивительны, так как ранее уже было показано существование пол-специфических полиморфных вариантов, ассоциированных с РС [12, 18].

Для полиморфных вариантов еще 60 исследованных в цитируемых публикациях не-HLA генов не было выявлено ассоциации с тяжестью РС. Следует отметить, что в случае ряда генов отрицательные результаты были получены в нескольких независимых исследованиях на разных популяциях; это гены *VDR*, *APOE*, *IL2RA*, *ICAM1*, *VCAM1*, *CYP27B1*, *CLEC16A*, *CD40* [9, 10, 20, 22, 31, 35, 41–44]. Такие воспроизводимые результаты свидетельствуют об отсутствии вклада вариативности этих генов в тяжесть РС. Для некоторых генов были получены противоречивые результаты; это гены *CD58*, *IL7RA*, *TNFRSF1A*, *IL12B*, *TNF*, *C11TA*, *SPPI*, *ADAMTS14* [8–10, 14, 20, 22, 26, 31, 35, 37, 45].

Отдельно следует остановиться на трех крупных исследованиях [10, 20, 31]; в них выявлены SNP, ассоциированные с тяжестью РС на номинальном уровне ($p<0,05$; см. табл. 1), но ни один SNP не показал значимой ассоциации

Таблица 1. Выявленные методом «ген-кандидат» полиморфные варианты не-HLA генов, которые ассоциированы с тяжестью РС, оцениваемой по шкале MSSS ($p < 0,05$)

Table 1. Polymorphic variants of non-HLA genes identified by the “candidate gene” method and associated with the severity of MS, assessed by the MSSS scale ($p < 0.05$)

Номер п/п	Хромосомная локализация	Ген (название гена в статье)	Число пациентов с РС	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Год, ссылка
1	1p13.3	KCNA3	101	rs2821557*С	2021 [19]
2	1p13.1	CD58	141	rs1335532*G/G	2014 [20]
3	1p31.3	LEPR	528	rs1137101*G ^a	2021 [13]
4	1q42.2	AGT	195	rs699*T/T	2011 [21]
5	2q31.3	ITGA4	389	rs6721763*A/A* rs10930969*A/A* rs3770136*T/T rs2124440*A/A	2017 [22]
6	2q32.2	SLC40A1 (FPN1)	414	rs11568351G/G	2012 [23]
7	2q35	FN1	389	rs13432972*A/A rs1250258*T/T	2017 [22]
8	3q13.31	DRD3	69 ^b	rs6280*G/G rs1800828*G/G	2024 [24]
9	4q22.1	SPP1	389	rs6532040*G [†]	2017 [22]
10	4q27	IL2	605	rs2069763	2010 [10]
11	5p13.2	IL7RA	270	rs6897932*С	2015 [25]
12	5q33.3	IL12B	297	rs3212227*С/С ^c	2018 [14]
13	6p21.33	TNF	93	rs1800629*A/A	2021 [26]
14	6p21.33	HSPA1L	191	rs2227956*С/С	2016 [27]
15	6p22.2	HFE	414	rs1799945*G/G	2012 [23]
16	6q21	CD24	120	rs878859113*С/С	2011 [28]
17	6q23.2	CCN2 (CTGF)	200 ^b	rs9399005*T rs12526196*T/T	2022 [29]
18	7q22.1	SERPINE1 (PAI1)	200	rs2227631*G/A rs1799889*4G/5G ^a	2019 [15]
19	10p11.22	ITGB1	389	rs3780873*A	2017 [22]
20	10q22.1	ADAMTS14	605	rs4747075 ^d	2010 [10]
21	11p14.1	BDNF	114 ^b	rs6265*G/G ^c	2024 [30]
22	11p15.2	CYP2R1	105	rs10766197*A ^a	2018 [16]
23	11q12.2	CD6	7125	rs650258 ^d	2016 [31]
24	11q13.2	GAL	110	rs948854*G ^f	2020 [32]
25	11q13.2	GSTP1	58	rs1695*G	2014 [33]
26	11q22.2	MMP3	184	rs35068180*6A/6A	2008 [34]
27	12p13.31	TNFRSF1A	508	rs1800693*С	2016 [35]
28	12q13.13	MIR196A2	561	rs11614913*С ^e	2015 [12]

после поправки на множественные сравнения. В работе [10] используется классический подход «ген-кандидат». Анализ ассоциации 60 SNP (в 44 генах) с показателями MSSS у 605 больных РС выявил семь генов, ассоциированных с тяжестью РС. В то же время учет носительства сочетания нескольких SNP в дополнение к клиническим переменным значительно улучшил прогнозирование тяжести заболевания и позволил хорошо различать пациентов с легким и более тяжелым течением РС. Эти результаты свидетельствуют о том, что тяжесть РС зависит от как клинических факторов, так и от генетического статуса, определяемого вкладом нескольких генов с малыми эффектами. Две другие работы [20, 31] представляют собой по сути продолжение предшествующих GWAS, которые выявили ассоциации ряда SNP с риском развития РС; в процитированных работах анализировали связь таких РС-ассоциированных SNP с клиническими показателями течения РС. R. Lin и соавт. [20], анализируя группу из 141 пациента, наблюдали ассоциацию с тяжестью РС единственного из 60 исследованных SNP (в 60 локусах), а именно — rs1335532 в гене CD58. Проведенный в работе [31] на 7125 больных РС из 10 различных когорт анализ ассоциации 52 РС-ассоциированных SNP с показателями MSSS выявил ассоциации для двух SNP (rs874628 и rs650258, в гене MPV17L2 и на 44 kb выше гена CD6 соответственно). В целом более чем скромные результаты исследований [20, 31] говорят в пользу того, что гены, ассоциированные с риском развития РС, могут вносить существенно меньший вклад в формирование картины клинического течения РС.

Завершая обзор исследований тяжести РС методом «ген-кандидат», можно заключить, что влияние генетического статуса на тяжесть заболевания носит полигенный характер и может быть обусловлено аддитивностью малых эффектов многих генов, которые, судя по всему, мало пересекаются с генами предрасположенности к РС. К сожалению, данные о вовлеченности полиморфных вариантов отдельных генов пока носят предварительный характер и должны быть подтверждены в независимых исследованиях.

Продолжение табл. 1
Continuing of table 1

Номер п/п	Хромосомная локализация	Ген (название гена в статье)	Число пациентов с РС	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Год, ссылка
29	12q24.31	<i>P2X7R</i>	94 ^b	rs1718119*A rs22390912*G	2022 [36]
30	16p13.13	<i>СИТА</i>	117	rs3087456*G rs4774*C	2019 [37]
31	16q24.2	<i>CYBA</i>	133	rs1049254*A/A rs4673*G/G	2022 [38]
32	16q24.3	<i>MCIR</i>	525	rs1805009*C/C rs1805006*A	2010 [39]
33	17q11.2	<i>NOS2</i>	605	rs1137933 ^d	2010 [10]
34	17q12	<i>CCL5</i>	605	rs2107538 ^d	2010 [10]
35	17q12	<i>PNMT</i>	605	rs876493 ^d	2010 [10]
36	17q21.31	<i>GRN</i>	400	rs9897526*A rs5848*T	2016 [40]
37	17q24.2	<i>PITPNC1</i>	605	rs1318 ^d	2010 [10]
38	19p13.11	<i>MPV17L2</i>	7125	rs874628 ^d	2016 [31]
39	19q13.12	<i>HEPC (HAMP)</i>	414	rs10421768*G/G	2012 [24]
40	20q11.22	<i>MIR499A</i>	561	rs3746444*C/T rs3746444*C	2015 [12]
41	21q22.11	<i>IFNAR1</i>	605	rs2257167 ^d	2010 [10]
42	22q11.23	<i>MIF</i>	230	STR rs5844572 CATT*5/7 rs5844572*7 ^a rs755622*C ^a	2018 [17]

Примечания. STR (short tandem repeat) — короткий тандемный повтор. ^a — $p_{\text{perm}} < 0,05$; ^b — выявлено только у мужчин; ^c — выявлено только у женщин; ^d — в статье не указан аллель/генотип; ^e — в группе с высоким уровнем miR-142-3p; ^f — в группе с возрастом дебюта РС старше 30 лет; ^g — в сочетании с rs3746444*C/T.

Вклад генетической вариабельности в тяжесть течения РС: анализ методом GWAS

Для выявления вклада генетического полиморфизма в фенотипические характеристики различных заболеваний в настоящее время широко используется метод GWAS. Поскольку при использовании этого подхода геном анализируется без каких-либо предварительных предпочтений к определенным регионам, подобные исследования характеризуются как «свободные от гипотез» (“hypothesis-free”) [46].

Поиск в базе данных GWAS Catalog по предлагаемым ключевым словам «multiple sclerosis AND symptom measurement» выявил две работы, в которых использовали оценку тяжести РС по шкалам MSSS и ARMSS [46, 47]. В базе данных PubMed было найдено еще четыре работы, в которых методом GWAS исследовали такие же ассоциации [48–51], однако в них не было выявлено ассоциаций тяжести РС с генетическими локусами на полногеномном уровне ($p < 5 \cdot 10^{-8}$).

Локусы, ассоциированные с тяжестью РС с $p < 5 \cdot 10^{-8}$, представлены в табл. 2. Мы также включили в таблицу еще три локуса, уровень значимости которых не достигает $p < 5 \cdot 10^{-8}$, но близок к нему ($p = 6,5–8,0 \cdot 10^{-8}$). Все шесть полиморфных вариантов, из которых один обнаружен в работе [46], а пять — в работе [47], находятся либо в интронах генов, либо в межгенных областях.

Таблица 2. Выявленные методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) полиморфные варианты генома, ассоциированные с тяжестью течения РС на полногеномном ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) или близком к нему уровне значимости

Table 2. Polymorphic variants of the genome identified by the genome-wide association study (GWAS) method and associated with MS severity at the genome-wide ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) or close to it significance level

Номер п/п	Хромосомная локализация	Локус/ген	Носительство аллеля/генотипа, ассоциированного с более тяжелым течением РС	Число больных РС	p-value	Показатель тяжести РС	Год, ссылка
1	2p13.2	<i>DYSF-ZNF638</i>	rs10191329*A	22 389	$3,6 \cdot 10^{-9}$	ARMSS	2023 [46]
2	2p21	<i>CAMKMT</i>	rs698805*G	500 мужчин	$4,4 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
3	9p21.2	<i>GARIN3P1-CAAP1</i>	rs10967273*T	1313 женщин	$3,5 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
4	10q26.13	<i>CPXM2</i>	rs1219732*T	1313 женщин	$6,5 \cdot 10^{-8}$	ARMSS	2023 [47]
5	8q24.13	<i>MTSSI</i>	rs9643199*A	1313 женщин	$6,5 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]
6	12q23.3	<i>STAB2</i>	rs7315384*C	500 мужчин	$8,0 \cdot 10^{-8}$	MSSS	2023 [47]

Примечание. Полиморфные варианты, ассоциированные с тяжестью течения РС на полногеномном уровне значимости, выделены жирным шрифтом.

Ассоциация наиболее значимого полиморфного варианта rs10191329*А с показателем ARMSS была выявлена в исходной (12 584 больных РС), репликационной (9805 больных РС) и объединенной ($p=3,6 \cdot 10^{-9}$) выборках [46]. Этот SNP расположен между генами *DYSF* и *ZNF638*, которые высоко экспрессируются в нейрональных и глиальных клетках ЦНС. Ген *ZNF638* кодирует ДНК-связывающий белок, опосредующий подавление не интегрированной в хост-геном вирусной ДНК. *DYSF*, ближайший к rs10191329 ген, кодирует трансмембранный кальций-связывающий белок дисферлин, участвующий в слиянии мембран, что может указывать на его вовлечение в регенерацию и восстановление мембран [46]. Авторы предположили, что rs10191329 влияет на тяжесть РС через транскрипционную регуляцию генов *ZNF638* и *DYSF*. Однако недавно появилась работа [52], в которой основной эффект rs10191329 связывают с влиянием его вариантов на экспрессию гена *NAGK*, кодирующего N-ацетилглюкозаминкиназу, которая участвует в метаболизме глюкозы в классических моноцитах и вовлечена в иммунологические реакции посредством регуляции передачи сигнала через один из рецепторов врожденного иммунитета — NOD2. В настоящее время не удалось валидировать ассоциацию rs10191329 с тяжестью РС [46, 53, 54]. Возможно, это связано с существенно меньшим размером выборки больных и с различиями в подходе к их формированию.

В исследовании [47] на полной выборке (1813 пациентов) не выявили SNP, ассоциированных с ARMSS или MSSS на полногеномном уровне значимости, однако их обнаружили при стратификации пациентов по полу. У женщин это rs10967273, находящийся рядом с псевдогеном *GARIN3P1* и геном антиапоптотического белка *CAAP1* [55], у мужчин — rs698805 в гене *SAMKMT*, кодирующем метилтрансферазу, участвующую в кальций-зависимой передаче сигнала [56]. Среди еще трех SNP, немного не достигших уровня значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$ (см. табл. 2), — два (rs1219732 и rs9643199) обнаружены у женщин и один (rs7315384) — у мужчин. Rs1219732 локализован в гене *CPXM2*, кодирующем одну из карбокси-пептидаз, которая участвует в развитии ЦНС [57], rs9643199 — в гене *MTSSI*, ингибиторе ряда киназ Src-семейства [47], а rs7315384 — в гене *STAB2*, продукт которого участвует в ангиогенезе, хоминге лимфоцитов и в клеточной адгезии [58].

В целом, GWAS последних лет впервые дали определенные результаты, свидетельствующие о вкладе генетической вариативности в тяжесть РС, и указали на существование полового диморфизма ее наследуемости.

Заключение

Завершая этот обзор, следует еще раз подчеркнуть, что генетическая архитектура, определяющая тяжесть течения РС, полигенна и формируется из слабых/умеренных эффектов отдельных генетических вариантов, подобно тому как это было описано применительно к риску предрасположенности к РС. Как следствие, недостаточно ограничиваться поиском отдельных MSSS-ассоциированных SNP, необходимо также направить усилия на выявление аллельных сочетаний полиморфных вариантов в разных генах, которые могут вступать в эпистатические взаимодействия, усиливая эффекты друг друга. Далее, не следует упускать из вида, что тяжесть РС имеет не только универсальные, но и зависящие от пола генетические детерминанты.

Гены, ассоциированные с тяжестью РС, вовлечены, в первую очередь, в воспалительный ответ, продукцию цитокинов и регуляцию апоптоза. Еще одну крупную группу составляют гены, связанные с нейрогенезом, поглощением нейротрансмиттеров и развитием нейровоспаления. Нарушение регуляции этих процессов, во многом определяющее развитие обострений и нейродегенерацию, может быть одним из основных механизмов прогрессирования РС. Поэтому выбор для дальнейших исследований полиморфных вариантов в кандидатных генах, связанных с воспалением и нейрогенезом, может быть перспективной стратегией для обнаружения новых генетических предикторов тяжести заболевания.

Корректировка лечения РС в соответствии с прогнозируемым фенотипом течения заболевания представляет собой актуальную проблему, и первые успехи в обнаружении генетических маркеров тяжести РС вселяют надежду на ее разрешение. Поиски предикторов тяжести РС продолжаются, и создание композитных генетических маркеров, позволяющих прогнозировать скорость его прогрессирования, может лечь в основу персонализированной терапии больных РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. 608 с.
[Gusev EI, Bojko AN. Multiple Sclerosis. Vol. 1. Moscow: RPAI "Human Health"; 2020. 608 p. (In Russ.)].
2. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):376-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000252822.53506.46
3. Ramagopalan SV, Deluca GC, Degenhardt A, Ebers GC. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2008 Sep 15;201-202:183-99. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.02.016. Epub 2008 Jul 15.
4. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1144-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8
5. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1938-46. doi: 10.1177/1352458517690618. Epub 2017 Feb 3.
6. Kister I, Kantarci OH. Multiple Sclerosis Severity Score: Concept and applications. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):548-53. doi: 10.1177/1352458519880125. Epub 2020 Jan 22.
7. Roxburgh R, Willoughby E, Seaman S. Regarding the publication The Multiple Sclerosis Severity Score: Fluctuations and prognostic ability in a longitudinal cohort of patients with MS authored by RH Gross et al. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 May 22;6(2):2055217320927421. doi: 10.1177/2055217320927421
8. Goertsches R, Comabella M, Navarro A, et al. Genetic association between polymorphisms in the ADAMTS14 gene and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005 Jul;164(1-2):140-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.04.005
9. Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, et al; Australian and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene).

- Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. *PLoS One*. 2010 Apr 2;5(4):e10003. doi: 10.1371/journal.pone.0010003
10. Sombekke MH, Arteta D, van de Wiel MA, et al. Analysis of multiple candidate genes in association with phenotypes of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jun;16(6):652-9. doi: 10.1177/1352458510364633. Epub 2010 Apr 8.
11. Lysandropoulos AP, Perrotta G, Billiet T, et al. Human Leukocyte Antigen Genotype as a Marker of Multiple Sclerosis Prognosis. *Can J Neurol Sci*. 2020 Mar;47(2):189-96. doi: 10.1017/cjn.2019.329
12. Kiselev I, Bashinskaya V, Kulakova O, et al. Variants of MicroRNA Genes: Gender-Specific Associations with Multiple Sclerosis Risk and Severity. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 24;16(8):20067-81. doi: 10.3390/ijms160820067
13. Kolic I, Stojkovic L, Stankovic A, et al. Association study of rs7799039, rs1137101 and rs8192678 gene variants with disease susceptibility/severity and corresponding LEP, LEPR and PGC1A gene expression in multiple sclerosis. *Gene*. 2021 Mar 30;774:145422. doi: 10.1016/j.gene.2021.145422. Epub 2021 Jan 12.
14. Benesova Y, Vasku A, Bienertova-Vasku J. Association of interleukin 6, interleukin 7 receptor alpha, and interleukin 12B gene polymorphisms with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):493-501. doi: 10.1007/s13760-018-0994-9. Epub 2018 Aug 1.
15. Valdes-Alvarado E, Huerta M, Trujillo X, et al. Association between the -844 G>A, HindIII C>G, and 4G/5G PAI-1 Polymorphisms and Susceptibility to Multiple Sclerosis in Western Mexican Population. *Dis Markers*. 2019 Oct 7;2019:9626289. doi: 10.1155/2019/9626289
16. Scazzone C, Agnello L, Ragonese P, et al. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J Neurosci Res*. 2018 Feb;96(2):297-304. doi: 10.1002/jnr.24133. Epub 2017 Aug 23.
17. Castaneda-Moreno VA, De la Cruz-Mosso U, Torres-Carrillo N, et al. MIF functional polymorphisms (-794 CATT5-8 and -173 G>C) are associated with MIF serum levels, severity and progression in male multiple sclerosis from western Mexican population. *J Neuroimmunol*. 2018 Jul 15;320:117-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.006. Epub 2018 Apr 10.
18. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Chorazy M, Posmyk R, et al. The FOXP3 rs3761547 Gene Polymorphism in Multiple Sclerosis as a Male-Specific Risk Factor. *Neuromolecular Med*. 2018 Dec;20(4):537-43. doi: 10.1007/s12017-018-8512-z. Epub 2018 Sep 18.
19. Lioudyno V, Abdurasulova I, Negoreeva I, et al. A common genetic variant rs2821557 in KCNA3 is linked to the severity of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2021 Jan;99(1):200-8. doi: 10.1002/jnr.24596. Epub 2020 Feb 13.
20. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr, et al. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability – a prospective cohort study. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):313-21. doi: 10.1177/1352458513496882. Epub 2013 Jul 25.
21. Hladikova M, Vasku A, Stourac P, et al. Two frequent polymorphisms of angiotensinogen and their association with multiple sclerosis progression rate. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15;303(1-2):31-4. doi: 10.1016/j.jns.2011.01.020. Epub 2011 Feb 12.
22. Dardiotis E, Panayiotou E, Provatas A, et al. Gene variants of adhesion molecules act as modifiers of disease severity in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Apr 24;4(4):e350. doi: 10.1212/NXI.0000000000000350
23. Gemmati D, Zeri G, Orioli E, et al. Polymorphisms in the genes coding for iron binding and transporting proteins are associated with disability, severity, and early progression in multiple sclerosis. *BMC Med Genet*. 2012 Aug 10;13:70. doi: 10.1186/1471-2350-13-70
24. Ferrari M, Vecchio D, D'Alfonso S, et al. Polymorphisms in the Dopaminergic Receptor D3 Gene Correlate with Disease Progression Rate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Genes (Basel)*. 2024 Jun 3;15(6):736. doi: 10.3390/genes15060736
25. Cierny D, Hanysova S, Michalik J, et al. Genetic variants in interleukin 7 receptor α chain (IL-7Ra) are associated with multiple sclerosis risk and disability progression in Central European Slovak population. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282:80-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.010. Epub 2015 Mar 18.
26. Bakr NM, Hashim NA, El-Baz HAE, et al. Polymorphisms in proinflammatory cytokines genes and susceptibility to Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102654. doi: 10.1016/j.msard.2020.102654. Epub 2020 Nov 28.
27. Boiocchi C, Monti MC, Osera C, et al. Heat shock protein 70-hom gene polymorphism and protein expression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2016 Sep 15;298:189-93. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.07.011. Epub 2016 Jul 15.
28. Kollae A, Ghaffarpor M, Pourmahmoudian H, et al. Investigation of CD24 and its expression in Iranian relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2011 Dec;121(12):684-90. doi: 10.3109/00207454.2011.610529. Epub 2011 Sep 12.
29. Can Demirdögen B, Kilic OO, Karagülle EN, et al. Single nucleotide variants around the connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) gene and their association with multiple sclerosis risk, disability scores, and rate of disease progression. *Neurol Sci*. 2022 Jun;43(6):3867-77. doi: 10.1007/s10072-021-05852-5. Epub 2022 Jan 29.
30. Dolcetti E, Musella A, Balletta S, et al. Interaction between miR-142-3p and BDNF Val/Met Polymorphism Regulates Multiple Sclerosis Severity. *Int J Mol Sci*. 2024 May 11;25(10):5253. doi: 10.3390/ijms25105253
31. George MF, Briggs FB, Shao X, et al. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies. *Neurol Genet*. 2016 Aug 4;2(4):e87. doi: 10.1212/NXG.0000000000000087
32. Lioudyno V, Abdurasulova I, Tatarinov A, et al. The effect of galanin gene polymorphism rs948854 on the severity of multiple sclerosis: A significant association with the age of onset. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101439. doi: 10.1016/j.msard.2019.101439. Epub 2019 Oct 9.
33. Basic Baronica K, Mlinac K, Petlevski R, et al. Progression of multiple sclerosis is associated with gender differences in glutathione S-transferase P1 detoxification pathway. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2014;74(3):257-65. doi: 10.55782/ane-2014-1991
34. Djuric T, Zivkovic M, Stankovic A, et al. Association of the MMP-3 5A/6A gene polymorphism with multiple sclerosis in patients from Serbia. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):62-5. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.037. Epub 2007 Oct 17.
35. Кулакова ОГ, Башинская ВВ, Царева ЕЮ и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов, кодирующих рецепторы цитокинов, с клиническими характеристиками рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(10 2):10-5. doi: 10.17116/jnevro201611610210-15 [Kulakova OG, Bashinskaja VV, Tsareva EYu, et al. Association analysis of cytokine receptors' genes polymorphisms with clinical features of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10-2):10-5. doi: 10.17116/jnevro201611610210-15 (In Russ.)].
36. Guerini FR, Agliardi C, Bolognesi E, et al. Two Single Nucleotide Polymorphisms in the Purinergic Receptor P2X7 Gene Are Associated with Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 6;23(23):15381. doi: 10.3390/ijms232315381
37. Pereira VCSR, Fontes-Dantas FL, Paradela ER, et al. Polymorphisms in the CIITA -168A/G (rs3087456) and CIITA +1614G/C (rs4774) may influence severity in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Mar;77(3):166-73. doi: 10.1590/0004-282X20190026
38. Törnell A, Kiffin R, Haghighi S, et al. Impact of CYBA genotypes on severity and progression of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2022 May;29(5):1457-64. doi: 10.1111/ene.15259. Epub 2022 Feb 6.
39. Strange RC, Ramachandran S, Zeegers MP, et al. The Multiple Sclerosis Severity Score: associations with MC1R single nucleotide

- polymorphisms and host response to ultraviolet radiation. *Mult Scler.* 2010 Sep;16(9):1109-16. doi: 10.1177/1352458510373784. Epub 2010 Jul 29.
40. Vercellino M, Fenoglio C, Galimberti D, et al. Progranulin genetic polymorphisms influence progression of disability and relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Jul;22(8):1007-12. doi: 10.1177/1352458515610646. Epub 2015 Oct 7.
41. Krenek P, Benesova Y, Bienertova-Vasku J, Vasku A. The Impact of Five VDR Polymorphisms on Multiple Sclerosis Risk and Progression: a Case-Control and Genotype-Phenotype Study. *J Mol Neurosci.* 2018 Apr;64(4):559-66. doi: 10.1007/s12031-018-1034-1. Epub 2018 Mar 28.
42. Cierny D, Michalik J, Skerenova M, et al. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks. *Neurol Res.* 2016 Aug;38(8):678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287. Epub 2016 Jun 23.
43. Schrewe L, Lill CM, Liu T, et al. Investigation of sex-specific effects of apolipoprotein E on severity of EAE and MS. *J Neuroinflammation.* 2015 Dec 16;12:234. doi: 10.1186/s12974-015-0429-y
44. Shawkatova I, Javor J, Parnicka Z, et al. Analysis of ICAM1 gene polymorphism in Slovak multiple sclerosis patients. *Folia Microbiol.* 2017 Jul;62(4):287-93. doi: 10.1007/s12223-017-0499-6
45. Javor J, Shawkatova I, Durmanova V, et al. TNFRSF1A polymorphisms and their role in multiple sclerosis susceptibility and severity in the Slovak population. *Int J Immunogenetics.* 2018 Jul;45(5):257-65. doi: 10.1111/iji.12388
46. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Harroud A, Stridh P, et al. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature.* 2023 Jul;619(7969):323-31. doi: 10.1038/s41586-023-06250-x
47. Jokubaitis VG, Campagna MP, Ibrahim O, et al. Not all roads lead to the immune system: the genetic basis of multiple sclerosis severity. *Brain.* 2023 Jun;146(6):2316-31. doi: 10.1093/brain/awac449
48. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Briggs FBS, Shao X, et al. Genome-wide association study of severity in multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2011 Dec;12(8):615-25. doi: 10.1038/gene.2011.34. Epub 2011 Jun 9.
49. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2009 Feb 15;18(4):767-78. doi: 10.1093/hmg/ddn388. Epub 2008 Nov 14.
50. Brynedal B, Wojcik J, Esposito F, et al. MGAT5 alters the severity of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010 Mar 30;220(1-2):120-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.01.003. Epub 2010 Feb 1.
51. Giacalone G, Clarelli F, Osiceanu A, et al. Analysis of genes, pathways and networks involved in disease severity and age at onset in primary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015 Oct;21(11):1431-42. doi: 10.1177/1352458514564590
52. Nataf S, Guillen M, Pays L. The Immunometabolic Gene N-Acetylglucosamine Kinase Is Uniquely Involved in the Heritability of Multiple Sclerosis Severity. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 28;25(7):3803. doi: 10.3390/ijms25073803
53. Kreft KL, Uzochukwu E, Loveless S, et al. Relevance of Multiple Sclerosis Severity Genotype in Predicting Disease Course: A Real-World Cohort. *Ann Neurol.* 2024 Mar;95(3):459-70. doi: 10.1002/ana.26831
54. Campagna MP, Havrdova EK, Horakova D, et al. No evidence for association between rs10191329 severity locus and longitudinal disease severity in 1813 relapse-onset multiple sclerosis patients from the MSBase registry. *Mult Scler.* 2024 Aug;30(9):1216-20. doi: 10.1177/13524585241240406
55. Zhang Y, Johansson E, Miller ML, et al. Identification of a conserved anti-apoptotic protein that modulates the mitochondrial apoptosis pathway. *PLoS One.* 2011;6(9):e25284. doi: 10.1371/journal.pone.0025284. Epub 2011 Sep 30.
56. Magen S, Magnani R, Haziza S, et al. Human Calmodulin Methyltransferase: Expression, Activity on Calmodulin, and Hsp90 Dependence. *PLoS One.* 2012;7(12):e52425. doi: 10.1371/journal.pone.0052425. Epub 2012 Dec 20.
57. Cetinkaya A, Taskiran E, Soyer T, et al. Dermal fibroblast transcriptome indicates contribution of WNT signaling pathways in the pathogenesis of Apert syndrome. *Turk J Pediatr.* 2017;59(6):619-24. doi: 10.24953/turkjped.2017.06.001
58. Penberthy KK, Ravichandran KS. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors. *Immunol Rev.* 2016 Jan;269(1):44-59. doi: 10.1111/imr.12376

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
09.10.2024 / 29.01.2025 / 30.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках Государственного задания РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 124020900018-1. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted within the framework of the state assignment of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 124020900018-1. 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.

Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>
Матвеева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>
Киселев И.С. <https://orcid.org/0000-0003-3366-4113>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Социальная хрупкость и когнитивные нарушения у пожилых людей



Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Колотьева Н.А., Шпилюкова К.А., Бондарь Н.И., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское ш., 80

В статье рассматривается взаимосвязь между социальной хрупкостью и когнитивными нарушениями (КН) у пожилых людей в контексте старения населения и роста доли возраст-ассоциированных заболеваний. Социальная хрупкость определяется как прогрессирующая утрата социальных ресурсов, включая поддержку и социальную активность, что связано с повышенным риском депрессии, когнитивного снижения и деменции.

Проведен глубокий анализ исследований, опубликованных в период с 2017 г. по ноябрь 2024 г., с целью изучения социальной хрупкости и ее связи с КН. В работе рассмотрены современные подходы к оценке социальной хрупкости, включая использование индексов и шкал. Подробно анализируются основные факторы риска, включая депрессию, уровень физической активности и КН, а также механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи.

Особое внимание уделено последствиям социальной хрупкости для когнитивного здоровья и возможным стратегиям профилактики. В статье обсуждается роль социальной изоляции, одиночества, ограничения физической активности и снижения социальных взаимодействий как ключевых аспектов, усиливающих риск когнитивного снижения. Также отмечается, что поддержание активной социальной сети и вовлеченности в общественную жизнь может замедлить прогрессирование КН и улучшить качество жизни пожилых людей.

Работа подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению социальной хрупкости, который включает развитие социальных связей, поощрение физической активности и участие в групповых мероприятиях. Эти меры могут способствовать укреплению когнитивного резерва, снижению негативных эффектов социальной хрупкости и обеспечению активного долголетия пожилого населения.

Ключевые слова: социальная хрупкость; когнитивные нарушения; деменция; депрессия; когнитивный резерв; старение; возраст-ассоциированные заболевания; профилактика когнитивного снижения.

Контакты: Юлия Константиновна Комлева; yuliakomleva@mail.ru

Для ссылки: Комлева ЮК, Салмина АБ, Колотьева НА, Шпилюкова КА, Бондарь НИ, Иллариошкин СН, Пирадов МА. Социальная хрупкость и когнитивные нарушения у пожилых людей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):85–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-85-93

Social frailty and cognitive impairment in elderly people

Komleva Yu.K., Salmina A.B., Kolotyeva N.A., Shpiliukova K.A., Bondar N.I., Illarioshkin S.N., Piradov M.A.

Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

The article examines the relationship between social fragility and cognitive impairment (CI) in elderly in the context of population ageing and the increasing proportion of age-related diseases. Social fragility is defined as a progressive loss of social resources, including support and social engagement, which is associated with an increased risk of depression, cognitive decline and dementia.

A comprehensive review of studies published between 2017, and November 2024 was conducted to examine social fragility and its association with CI. The paper provides an overview of current approaches to assessing social fragility, including the use of indices and scales. The main risk factors, including depression, physical activity and CI, and the mechanisms underlying this relationship are analyzed in detail.

Particular attention is paid to the consequences of social fragility for cognitive health and possible prevention strategies. The article discusses the role of social isolation, loneliness, reduced physical activity and diminished social interactions as key aspects that increase the risk of cognitive decline. It also points out that maintaining an active social network and participating in social life can slow the progression of CI and improve the quality of life of elderly.

Our work emphasizes the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of social fragility, which includes the development of social relationships, the promotion of physical activity and the participation in group activities. These measures can help to strengthen cognitive reserves, reduce the negative effects of social fragility and ensure an active, long life for the elderly population.

Keywords: social fragility; cognitive impairment; dementia; depression; cognitive reserve; aging; age-associated diseases; prevention of cognitive decline.

Contact: Yulia Konstantinovna Komleva; yuliakomleva@mail.ru

For reference: Komleva YuK, Salmina AB, Kolotyeva NA, Shpiliukova KA, Bondar NI, Illarioshkin SN, Piradov MA. Social frailty and cognitive impairment in elderly people. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):85–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-85-93

Старение населения становится одной из главных глобальных демографических тенденций XXI в. По прогнозам, к 2050 г. число людей старше 65 лет превысит 1,5 млрд [1]. С увеличением продолжительности жизни неизбежно возрастает и доля возраст-ассоциированных заболеваний, включая когнитивные нарушения (КН), которые оказывают значительное влияние на качество жизни пожилых людей и представляют собой сложную проблему для системы здравоохранения [2].

Еще одним важным и частым гериатрическим синдромом является хрупкость (англ. frailty). Хрупкость — это широко используемая в мире концепция, описывающая сложное состояние повышенной уязвимости в связи с неблагоприятными последствиями для здоровья, ассоциированными со старением. Хрупкость характеризуется снижением физиологических резервов и повышенной уязвимостью к неблагоприятным исходам, включая падения [3], инвалидность, госпитализацию и преждевременную смертность [4]. Считается, что до 50% людей старше 85 лет имеют признаки хрупкости [5, 6].

В настоящее время ведутся споры о сущности понятия «хрупкость»: с одной стороны, предложены модели и концепции, опирающиеся на физические аспекты [7],

а с другой — интегральные модели, подчеркивающие многомерность данного понятия (см. рисунок) [8, 9]. Основная идея заключается в том, что хрупкость возрастает по мере накопления физических, психологических и социальных проблем [10]. Из этих трех областей социальная хрупкость является наименее изученной. Учитывая растущее влияние социальных факторов на все стороны жизни, концепция социальной хрупкости становится все более важной и, следовательно, нуждается в детальной разработке [11, 12].

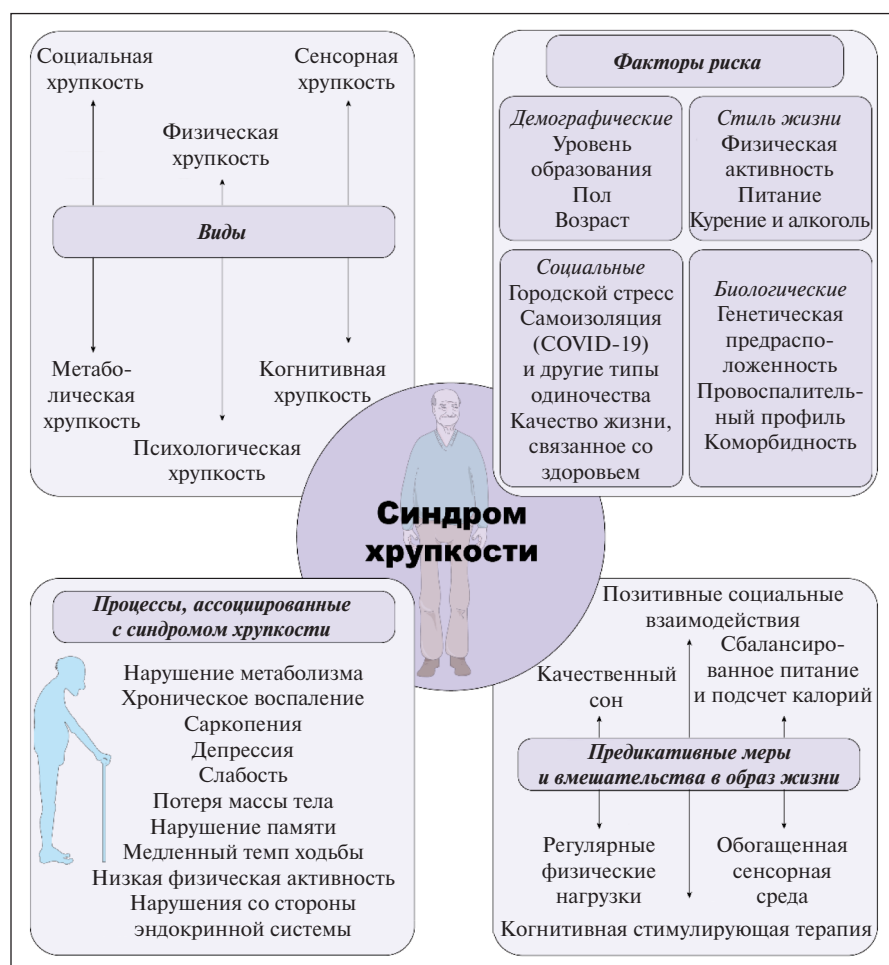
Социальная хрупкость определяется как прогрессирующая утрата социальных ресурсов и взаимодействий, необходимых для выполнения основных общественных потребностей, таких как поддержка, участие в социальной активности и чувство принадлежности [13]. Этот феномен связан не только с ухудшением общего состояния здоровья, но и с повышенным риском депрессии, КН и деменции [14]. Более того, многие данные свидетельствуют о том, что социальная хрупкость может предшествовать другим формам хрупкости, включая физическую и когнитивную [15].

Показано, что социальная хрупкость тесно связана с повышенным риском когнитивного снижения, депрессии и смерти, однако механизмы этой взаимосвязи остаются недостаточно изученными [16]. Таким образом, социальная хрупкость пожилых людей — это новая проблема здравоохранения, связанная с различными последствиями для здоровья [17]. Несмотря на то что многие обзорные исследования [13, 18] посвящены проблеме хрупкости пожилых людей, ощущается острая нехватка работ, которые объединяли бы домены социальной хрупкости и их последствия для здоровья, в том числе ментального, и когнитивных функций [16]. Кроме того, существует потребность в унифицированных подходах к оценке социальной хрупкости и понимании ее роли в развитии КН.

Настоящий обзор направлен на анализ современной литературы, посвященной социальной хрупкости и ее взаимосвязи с КН у пожилых людей. В данной работе мы стремимся обобщить текущие данные о распространенности, инструментах оценки и последствиях социальной хрупкости, а также определить ключевые механизмы и стратегии профилактики КН, ассоциированных с этим состоянием.

Распространенность социальной хрупкости и факторы риска

Социальная хрупкость у пожилых людей является распространенным явлением, что подтверждают данные недавнего систематического



Многоуровневая модель синдрома хрупкости: физические, психологические и социальные аспекты

A multilevel model of frailty syndrome: physical, psychological and social aspects

обзора, охватывающего 45 исследований с участием 314 454 человек. По его результатам, совокупная распространенность социальной предхрупкости составляет 34,5%, тогда как социальная хрупкость наблюдается у 21,1% пожилых людей. Эти показатели значительно превышают распространенность физической хрупкости (10,7%; 95% доверительный интервал 10,5–10,9%) и когнитивной хрупкости (9%; 95% доверительный интервал 8–11%) во всем мире [12].

Наиболее распространенными факторами риска являются биопсихосоциальные факторы, среди которых можно выделить депрессию, уровень повседневной активности, гиподинамию, двигательный дефицит, КН и физическую хрупкость [19]. Депрессивные расстройства являются одним из значимых факторов риска социальной хрупкости. Пожилые люди с депрессией часто теряют интерес к повседневной жизни, избегают социальных взаимодействий и реже участвуют в общественной активности [20]. Это приводит к ограничению социальной вовлеченности и усугубляет состояние хрупкости [12].

Нейродегенеративные заболевания, все чаще рассматриваемые в формате патологии, связанной с ускоренным старением головного мозга, сопровождаются значимыми нарушениями социальных взаимодействий. Для ранней, продромальной стадии лобно-височной деменции и болезни Альцгеймера (БА) характерны потеря эмпатии и редуцированное восприятие социальных сигналов (например, изменений мимики лица при различных эмоциях), что считается следствием нарастающих дегенеративных изменений в различных регионах головного мозга. При болезни Паркинсона, напротив, нарушения социального поведения (потеря способности распознавания эмоций или неадекватное реагирование на социальные стимулы) обычно многофакторны по своей природе и возникают позже, по мере прогрессирования заболевания, причем связь таких нарушений с когнитивным дефицитом остается предметом дискуссий [21, 22].

В целом, очевидно, что нарушение когнитивных функций ограничивает способность пожилых людей участвовать в сложных социальных взаимодействиях, это ведет к социальной изоляции, уровень которой и так увеличился в период пандемии COVID-19 [23]. Физическая хрупкость часто сопровождает социальную хрупкость, усугубляя ее проявления. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей.

Диагностика социальной хрупкости

Социальная хрупкость представляет собой сложный клинический феномен, формирующийся на различных уровнях: от субклеточного уровня до влияния социальной среды. Модель «накопления дефицитов» рассматривает социальную хрупкость как динамическое состояние, связанное с потерей социальных ресурсов, необходимых для поддержания активности и вовлеченности в общественную жизнь. В отличие от физических или когнитивных нарушений, социальная хрупкость требует использования инструментов, которые позволяют оценить как объективные, так и субъективные аспекты социальной адаптации. Помимо клинических шкал и опросников, необходимы более сложные методики для оценки социальной хрупкости, включая

генетические методы, лабораторные биомаркеры, методы нейровизуализации и др., поскольку социальная хрупкость должна рассматриваться как сложный клинический фенотип. На данный момент стандартных методов диагностики социальной хрупкости не существует [24].

Основные инструменты оценки социальной хрупкости

1. **Индекс социальной хрупкости** (Social Frailty Index, SFI) включает возраст, пол и восемь социальных предикторов (чистота в районе проживания, ощущаемый контроль над финансовым положением, встречи с детьми реже одного раза в год, отсутствие оплачиваемой работы, активная деятельность с детьми, волонтерство, ощущение изоляции и отношение с меньшей вежливостью или уважением). Согласно исследованиям, при использовании данного индекса прогнозируемая и наблюдаемая смертность сильно коррелировали. Кроме того, индекс социальной хрупкости позволил значимо стратифицировать участников по степени риска, не ограничиваясь индексом коморбидности Чарльсона [25].

2. **Тилбургский индикатор хрупкости** (Tilburg Frailty Indicator, TFI). Эта шкала направлена на оценку физических, психологических и социальных аспектов хрупкости. Социальная составляющая охватывает такие параметры, как наличие социальных контактов, участие в общественной жизни и чувство социальной поддержки [26].

3. **Индекс социальной уязвимости** (Social Vulnerability Index, SVI). Данный инструмент предназначен для количественной оценки социальной уязвимости и долгосрочного прогнозирования неблагоприятных исходов. SVI успешно применялся в исследованиях, связанных с последствиями пандемии COVID-19, подчеркивая значимость социальных факторов в кризисных условиях [27].

4. **Шкала социальной дисфункции** (Social Dysfunction Rating Scale, SDRS). Недавно валидизированная шкала SDRS предлагает комплексный подход к оценке социальной слабости у пожилых людей. Она включает субъективные и объективные параметры, такие как удовлетворенность жизнью, чувство полезности, наличие социальных контактов и тревожность за здоровье. Факторный анализ SDRS выделил пять ключевых доменов: социальная изоляция; одиночество; чувство бесполезности; ограничение досуга; тревога за здоровье. SDRS также коррелирует с когнитивными и психиатрическими результатами [апатия, данные Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и Батареи тестов для оценки лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB)], что делает ее особенно полезной для комплексной оценки состояния пожилых пациентов [28].

5. **Шкала социального функционирования** (Social Functioning Scale, SFS-8) включает три ключевых домена: социальные ресурсы, социальную активность и удовлетворение социальных потребностей. Итоговый балл варьирует от 0 до 8, где более высокие значения указывают на выраженную социальную уязвимость. Участники, набравшие 0–1 балл, считаются не имеющими социальной хрупкости, 2–3 балла — имеющими социальную предхрупкость, а значение 4 балла и более определяет социальную хрупкость.

На основе анализа существующих шкал выделено шесть основных категорий (доменов) социальной хрупкости: социальная сеть — частота контактов с другими людьми, близость отношений; социальная активность — регулярность участия в групповых мероприятиях, прогулках, хобби; социальная поддержка — наличие помощи в сложных жизненных ситуациях; финансовые трудности — уровень достатка и его влияние на социальную активность; социальные роли — выполнение общественно значимых функций; социально-демографические факторы — тип жилья, уровень образования, семейный статус [16]. Таким образом, акцент на этих категориях, а также внедрение интегрированных шкал в повседневную клиническую практику позволяют не только более точно диагностировать социальную хрупкость, но и разработать профилактические программы для ее устранения, тем самым способствуя улучшению когнитивного и физического здоровья пожилых людей.

Связь социальной хрупкости и КН

Недавние исследования подтвердили, что социальная хрупкость является значимым предиктором функциональных ограничений, депрессии, когнитивного снижения и смертности среди пожилых людей. Основным компонентом социальной хрупкости — снижение социальной активности — тесно связан с ускорением двигательных нарушений и повышением риска КН [29, 30]. В то же время наличие широкой социальной сети оказывает защитный эффект против деменции [16, 30].

Гипотеза когнитивного резерва предполагает, что когнитивная стимуляция через социальное взаимодействие может увеличивать резервные возможности мозга [31]. Социально активный образ жизни обеспечивает пожилым людям защиту от когнитивного снижения, повышая устойчивость к нейродегенеративным процессам. Напротив, низкая социальная активность или социальная изоляция снижают когнитивный резерв, что может способствовать ускоренному развитию КН [30].

Поддержание активной социальной сети и регулярное участие в социальных мероприятиях представляют собой сложные действия, которые стимулируют мозговую активность и способствуют замедлению нейродегенерации [32]. Однако число исследований, посвященных конкретной взаимосвязи между социальной хрупкостью и КН, остается ограниченным [30, 32].

В связи с этим мы провели анализ всех опубликованных в период с 2017 г. по ноябрь 2024 г. исследований, направленных на изучение роли социальной хрупкости в развитии КН. Результаты представлены в таблице.

КН и социальная хрупкость: потенциальные механизмы взаимосвязи

Многочисленные исследования подтверждают тесную взаимосвязь между социальной хрупкостью и КН (см. таблицу). В частности, социальная хрупкость увеличивает риск деменции и БА, а снижение социальной активности связано с нарушением исполнительных функций и скорости обработки информации. Социальная хрупкость усиливает негативные последствия физической хрупкости, что дополнительно повышает риск КН. Тем не менее потенциальные механизмы такой связи все еще изучаются. Одно из вероятных объяснений может быть связано с воспалением. Паци-

енты с физической хрупкостью часто имеют сопутствующие заболевания, инвалидность и ожирение, которые усугубляют системное воспаление. Ожирение, часто встречающееся у пациентов с хрупкостью, усиливает воспаление за счет увеличения объема жировой ткани, которая активно секретирует провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6 (ИЛ6). Это также влияет на мышечную массу, что подтверждается мета-регрессионными исследованиями, демонстрирующими связь между индексом массы тела и уровнем С-реактивного белка (СРБ) у хрупких пациентов. Повышенные уровни воспаления ухудшают физическое состояние за счет ускорения саркопении и снижения мышечной силы, что усиливает физическую хрупкость и ее влияние на когнитивные функции. Физическая хрупкость также связана с изменениями иммунной системы, включая снижение активности Т-клеток, снижение врожденного иммунитета и усиление окислительного стресса из-за митохондриальной дисфункции. Эти механизмы способствуют хроническому воспалению, увеличивая риск КН через активацию нейровоспалительных путей, включая микроглиальную активацию и ингибирование синаптической пластичности [52].

В предыдущих исследованиях сообщалось, что социальная изоляция (один из аспектов социальной хрупкости) связана с повышением уровня СРБ, ИЛ6 и фибриногена [53]. Сообщалось, что другие компоненты социальной хрупкости, включая худшую социальную поддержку и интеграцию, также связаны с повышенным уровнем воспаления [54]. Существуют также доказательства того, что социальная изоляция может приводить к хроническому, субклиническому системному воспалению того типа, который часто наблюдается при старении («инфламэйджинг»). Среди механизмов, которые могут лежать в основе воспаления и хрупкости, — активация NLRP3-инфламасомы [55]. Интересно, что более высокие уровни маркеров воспаления (таких как СРБ, ИЛ6 и ИЛ10) также были связаны с синдромом моторно-когнитивного риска [56]. Кроме того, маркеры воспаления были связаны с двумя компонентами данного синдрома: низкой скоростью походки [57] и когнитивными жалобами [37].

В нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске развития деменции при одиночестве, но не при социальной изоляции [58]. Таким образом, социальная изоляция и одиночество — это разные социальные детерминанты с независимыми ассоциациями с деменцией. Одиночество может быть связано с деменцией через несколько механизмов, включая запуск нейронных реакций, которые могут непосредственно влиять на развитие нейродегенеративных заболеваний, или ассоциацию с нездоровым образом жизни, включая низкий уровень физической активности, злоупотребление алкоголем и плохое питание, что негативно влияет на когнитивную сферу либо напрямую, либо через повышенный риск развития кардиометаболических заболеваний [37].

На социальную хрупкость пожилых людей также влияет уровень их образования [40]: высокий уровень образования обеспечивает, как правило, более высокий когнитивный резерв. Количество хронических заболеваний и самооценка состояния здоровья также являются значимыми компонентами, вносящими вклад в прогрессирование социальной хрупкости [34, 59]. Ограничение физической ак-

Анализ методов оценки социальной хрупкости и их связи с КН у пожилых лиц
Analysis of methods for assessing social frailty and their association with cognitive impairment in elderly

Число и возраст участников, страна	Способ определения социальной хрупкости	Определение когнитивных функций	Основные выводы исследования	Ссылка на исследование
8639 пожилых людей, ≥65 лет, Корея	Шкала из 5 пунктов (по Makizako и соавт.): одиночество, снижение частоты прогулок, отсутствие ежедневных бесед, редкие визиты к друзьям, чувство бесполезности	MMSE-DS (диагностика деменции, общая оценка когнитивного статуса)	Социальная хрупкость повышает риск КН; использование интернета для поиска информации уменьшает риск	[30]
9804 пожилых человека, ≥65 лет, Япония	Шкала социальной хрупкости, оценка по 5 пунктам: одиночество, снижение активности, отсутствие помощи, чувство бесполезности, редкие прогулки	Память, внимание, исполнительные функции, скорость обработки (пороговые значения для населения)	Социальная хрупкость ассоциирована с повышением риска нетрудоспособности	[33]
769 пожилых людей, ≥65 лет, Япония	Шкала социальной хрупкости (8 пунктов, включая поддержку, участие в социуме, взаимодействие)	MMSE (общая оценка когнитивного статуса)	Негативная корреляция между социальной хрупкостью и когнитивными функциями	[34]
2106 пожилых людей, ≥65 лет, Корея	Опрос из 5 пунктов: поддержка, активность, социальные контакты, одиночество, проживание в одиночестве	MMSE (общая оценка когнитивного статуса)	Социальная пассивность и одиночество наиболее значимо связаны с КН	[35]
514 пожилых людей, ≥65 лет, Япония	Индекс социальной хрупкости	Субъективная когнитивная функция (Kihon Checklist)	Социальная хрупкость ассоциирована с ухудшением функционального состояния, темпы изменения субъективной когнитивной функции опосредуют связь между показателями социальной хрупкости и функционального статуса	[36]
2838 пожилых людей, ≥65 лет, Италия	Индекс биопсихосоциальной хрупкости (сочетание физической хрупкости, депрессии и социальной уязвимости)	MMSE, MAC-Q, CDR, GDS-30	Социальная хрупкость значимо повышает риск всех типов деменции, вероятной БА, сосудистой деменции и деменции в целом; не было обнаружено статистически значимой связи между этим биопсихосоциальным фенотипом хрупкости и возможной БА или другими деменциями	[37]
229 когнитивно сохранных пожилых людей, Китай	Индекс из 5 пунктов: прогулки, посещение друзей, чувство полезности, беседы, одиночество	MMSE и FAB (оценка функций лобной доли)	Социальная хрупкость коррелирует с исполнительной дисфункцией, ассоциирована с худшим качеством жизни и низкой мобильностью	[38]
1180 пациентов с сердечной недостаточностью, ≥65 лет, Япония	Шкала Makizako (5 пунктов социальной хрупкости)	Mini-Cog (оценка памяти, когнитивного состояния)	Социальная хрупкость (распространенность — 66,4%) ассоциирована с когнитивной дисфункцией, что увеличивает риск неблагоприятных событий	[39]
1697 пожилых людей, ≥60 лет, Китай	Шкала HALFT (5 пунктов: неспособность помогать другим, ограниченное участие в общественной жизни, одиночество, финансовые трудности, отсутствие общения)	Когнитивные тесты (память, внимание, исполнительные функции)	Социальная хрупкость (7,7%) ассоциирована с деменцией, депрессией, КН; 8-летний риск смертности выше у социально хрупкой группы	[40]
3720 пожилых людей, ≥65 лет, Япония	Шкала социальной хрупкости: снижение активности, редкие визиты, чувство бесполезности, проживание в одиночестве	MMSE, диагностика БА	Социальная хрупкость повышает риск БА	[41]
4425 пожилых людей, ≥65 лет, Япония	Опрос из 5 пунктов: прогулки, посещение друзей, полезность, одиночество, разговоры	Память, внимание, исполнительные функции	Социальная хрупкость (11,1%) увеличивает риск когнитивных и физических нарушений	[42]

Продолжение
Continuing

Число и возраст участников, страна	Способ определения социальной хрупкости	Определение когнитивных функций	Основные выводы исследования	Ссылка на исследование
184 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, средний возраст 75 лет, Япония	Шкала Makizako (5 пунктов) + наличие поддержки со стороны ухаживающих лиц	Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA)	Группы с когнитивной дисфункцией и социальной хрупкостью имели худший прогноз. Нехватка поддержки усиливала негативные исходы	[43]
747 пожилых людей, средний возраст 74,7 года, Япония	Шкала Фрид для физической хрупкости, шкала Makizako для социальной хрупкости (5 пунктов)	Компьютеризированные когнитивные тесты (память, внимание, исполнительные функции, скорость обработки)	Социальная хрупкость снижает вероятность выбора социально значимой активности. КН усиливают эти эффекты	[44]
10 299 пожилых людей, ≥65 лет, Южная Корея	Опрос из 5 пунктов: прогулки, посещение друзей, полезность, проживание в одиночестве, ежедневное общение	MMSE-DS (диагностика КН)	Социальная хрупкость ассоциирована с когнитивной дисфункцией, депрессией, низкой удовлетворенностью жизнью	[45]
233 пожилых человека, средний возраст 78,9 года, Япония	Социальный индекс: участие в социальной активности, проживание в одиночестве, чувство бесполезности	MMSE и MoCA	Проживание в одиночестве снижает уровень социальной активности. Социальная хрупкость ассоциирована с депрессией	[46]
2171 пожилой человек, ≥60 лет, Италия	Индекс биопсихосоциальной хрупкости (физическая хрупкость + депрессия + социальная уязвимость)	MMSE, DSM-III-R, критерии NINCDS-ADRDA для БА	Социальная хрупкость связана с повышением риска деменции в целом и сосудистой деменции	[47]
4251 пожилой человек, средний возраст 72,5 года, Япония	Опрос из 5 пунктов (прогулки, визиты, полезность, беседы, одиночество)	Национальные когнитивные тесты (память, внимание, исполнительные функции)	Умеренные КН связаны с социальной хрупкостью	[48]
3538 пожилых людей, Япония	Опрос из 5 пунктов: одиночество, снижение социальной активности, отсутствие социальных контактов	MMSE, шкала Фрид для физической хрупкости	Социальная хрупкость ассоциирована с депрессией, но не с КН	[49]
268 участников (возраст 81,5±4,5 года), Япония	Гериатрическая шкала депрессии — 15 и шкала социальных сетей Люббена	MoCA	Детерминантами психологической устойчивости являются физическая, когнитивная и социальная устойчивость, а детерминантой социальной устойчивости — психологическая устойчивость	[50]
Метаанализ, включающий несколько когорт	Биопсихосоциальная хрупкость (разные методы)	Диагностика КН (по критериям когорт)	Социальная хрупкость увеличивает риск деменции на 41%. Профилактика хрупкости может снизить КН на 9,9%	[51]

Примечание. MAC-Q — опросник для самооценки нарушений памяти; CDR (Clinical Dementia Rating Scale) — шкала оценки клинической деменции; GDS-30 (Geriatrics Depression Scale-30) — шкала для оценки гериатрической депрессии; DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) — пересмотренное 3-е издание Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям Американской ассоциации психиатров.

тивности, нередко сопровождающее социальную хрупкость, ухудшает двигательные функции, снижает когнитивный резерв и усугубляет КН. Регулярные физические нагрузки, напротив, поддерживают когнитивные функции [34].

Таким образом, возраст, уровень образования, уровень дохода, количество хронических заболеваний, самооценка состояния здоровья и физическая активность оказывают значительное влияние на когнитивные показатели, физическую и социальную хрупкость у пожилых людей.

Общие тренды и ключевые выводы по исследованиям социальной хрупкости и КН

Во всех исследованиях была выявлена устойчивая связь между социальной хрупкостью (снижение активности, одиночество, отсутствие социальной поддержки) и КН. Социальная хрупкость чаще всего связана с исполнительной дисфункцией и снижением скорости обработки информации, также возрастает риск БА и сосудистой де-

менции. Следует отметить, что большинство шкал социальной хрупкости включают оценку социальной изоляции (проживание в одиночестве, отсутствие общения или поддержки), и исследования показывают, что именно эти аспекты наиболее значимо коррелируют с КН. Важно подчеркнуть, что комбинация социальной и физической хрупкости значительно усиливает риск КН и депрессии. При этом увеличение социальной поддержки (наличие ухаживающих лиц, участие в группах) может снизить негативные эффекты социальной хрупкости. Метаанализ [51] подтверждает, что профилактика социальной хрупкости способна уменьшить риск КН на 9,9%. Это требует внедрения междисциплинарных подходов для коррекции и профилактики КН, включающих, например, социальные программы.

Исходя из этого, можно наметить перспективы исследований в рассматриваемой области. На наш взгляд, анализ сочетания физических, когнитивных и социальных факторов для стратификации пациентов пожилого возраста будет иметь ключевое значение для изучения не только мультидоменной хрупкости, но и иных заболеваний, а также для оценки прогноза. Разработка и внедрение программ, направленных на уменьшение социальной изоляции и поддержку пожилых людей, может иметь положительное влияние для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

Заключение

Социальная хрупкость — это состояние, которое отражает уязвимость пожилых людей к утрате социальных ресурсов и взаимодействий, необходимых для поддержания здоровья и качества жизни. Она тесно связана с КН, физической хрупкостью, депрессией и другими неблагоприятными исходами. Распространенность социальной хрупкости среди пожилых людей превышает показатели физической и когнитивной хрупкости, при этом социальная предхрупкость является еще более распространенным состоянием, что подчеркивает важность раннего скрининга и профилактики. Для эффективного управления социальной хрупкостью и ее последствиями необходимы междисциплинарные подходы, сочетающие усилия медицинских, социальных и общественных структур. Такие меры, как развитие социальных связей, поощрение физической активности, участие в групповых мероприятиях и снижение уровня депрессии, могут способствовать улучшению состояния здоровья и замедлению прогрессирования КН у пожилых людей.

Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на углубление понимания механизмов взаимосвязи между социальной хрупкостью и КН, а также на разработку интегративных программ профилактики и лечения. Эти меры имеют критическое значение для повышения качества жизни и обеспечения активного долголетия пожилого населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zarocostas J. The UN reports global asymmetries in population growth. *Lancet*. 2022;400(10347):148. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01323-X
2. Petersen RC, Yaffe K. Issues and Questions Surrounding Screening for Cognitive Impairment in Older Patients. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):722-4. doi: 10.1001/jama.2019.22527
3. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Dec;16(12):1027-33. doi: 10.1016/j.jamda.2015.06.018. Epub 2015 Aug 5.
4. Ye L, Bally E, Korenhof SA, et al. The association between loneliness and frailty among community-dwelling older adults in five European countries: a longitudinal study. *Age Ageing*. 2024 Oct 1;53(10):afae210. doi: 10.1093/ageing/afae210
5. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1365-75. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6
6. Ye L, Elstgeest LEM, Zhang X, et al. Factors associated with physical, psychological and social frailty among community-dwelling older persons in Europe: a cross-sectional study of Urban Health Centres Europe (UHCE). *BMC Geriatr*. 2021 Jul 12;21(1):422. doi: 10.1186/s12877-021-02364-x
7. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255-63. doi: 10.1093/gerona/59.3.m255
8. De Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011 Jan;10(1):104-14. doi: 10.1016/j.arr.2010.09.001. Epub 2010 Sep 17.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051
10. Andrew MK. Frailty and Social Vulnerability. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2015;41:186-95. doi: 10.1159/000381236. Epub 2015 Jul 17.
11. Yamada M, Arai H. Understanding social frailty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023 Dec;115:105123. doi: 10.1016/j.archger.2023.105123. Epub 2023 Jul 9.
12. Li J, Zhu L, Yang Y, et al. Prevalence and potential influencing factors for social frailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024 Sep 16;24(1):762. doi: 10.1186/s12877-024-05365-8
13. Bunt S, Steverink N, Olthoff J, et al. Social frailty in older adults: a scoping review. *Eur J Ageing*. 2017 Jan 31;14(3):323-34. doi: 10.1007/s10433-017-0414-7
14. Zhang H, Hu Z, Jiang S, et al. Social frailty and the incidence of motoric cognitive risk syndrome in older adults. *Alzheimers Dement*. 2024 Apr;20(4):2329-39. doi: 10.1002/alz.13696. Epub 2024 Jan 29.
15. Teo N, Gao Q, Nyunt MSZ, et al. Social Frailty and Functional Disability: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):637.e13-637.e19. doi: 10.1016/j.jamda.2017.04.015
16. Hamid TA, Salih SA, Zillah Abdullah SF, et al. Characterization of social frailty domains and related adverse health outcomes in the Asia-Pacific: a systematic literature review. *PeerJ*. 2024 Mar 15;12:e17058. doi: 10.7717/peerj.17058
17. Abe T, Kitamura A, Seino S, et al. Differences in the Prevalence of and Factors Associated with Frailty in Five Japanese Residential Areas. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 18;16(20):3974. doi: 10.3390/ijerph16203974
18. Bessa B, Ribeiro O, Coelho T. Assessing the social dimension of frailty in old age: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Sep-Oct;78:101-13. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.005. Epub 2018 Jun 18.
19. Yang L, Xue B, Zheng X, et al. The independent and combined effects of physical activity and depressive symptoms on frailty in community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2024 Jul 10. doi: 10.1111/jocn.17331. Epub ahead of print.

20. Qi X, Li J. The Relationship between Social Frailty and Depressive Symptoms in the Elderly: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 12;19(24):16683. doi: 10.3390/ijerph192416683
21. Toros T, Ogras EB, Toy AB, et al. The Impact of Regular Exercise on Life Satisfaction, Self-Esteem, and Self-Efficacy in Older Adults. *Behav Sci (Basel)*. 2023 Aug 28;13(9):714. doi: 10.3390/bs13090714
22. Alonso-Recio L, Carvajal F, Merino C, Serrano JM. Social Cognition and Cognitive Decline in Patients with Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021 Aug;27(7):744-55. doi: 10.1017/S1355617720001204. Epub 2020 Nov 27.
23. Maltese G, Corsonello A, Di Rosa M, et al. Frailty and COVID-19: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med*. 2020 Jul 4;9(7):2106. doi: 10.3390/jcm9072106
24. Montayre J, Kuo K, Leung KMC, Zhao I. Measuring Social Frailty: A Scoping Review of Available Scales and Tools. *Gerontologist*. 2024 Oct 1;64(10):gnae114. doi: 10.1093/geront/gnae114
25. Shah SJ, Oreper S, Jeon SY, et al. Social Frailty Index: Development and validation of an index of social attributes predictive of mortality in older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Feb 14;120(7):e2209414120. doi: 10.1073/pnas.2209414120. Epub 2023 Feb 7.
26. Gobbens RJ, Boersma P, Uchmanowicz I, Santiago LM. The Tilburg Frailty Indicator (TFI): New Evidence for Its Validity. *Clin Interv Aging*. 2020 Feb 21;15:265-74. doi: 10.2147/CIA.S243233
27. Freese KE, Vega A, Lawrence JJ, Documet PI. Social Vulnerability Is Associated with Risk of COVID-19 Related Mortality in U.S. Counties with Confirmed Cases. *J Health Care Poor Underserved*. 2021;32(1):245-57. doi: 10.1353/hpu.2021.0022
28. Lozupone M, La Montagna M, Di Gioia I, et al. Social Frailty in the COVID-19 Pandemic Era. *Front Psychiatry*. 2020 Nov 3;11:577113. doi: 10.3389/fpsy.2020.577113
29. Zhang XM, Cao S, Gao M, et al. The Prevalence of Social Frailty Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Jan;24(1):29-37.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2022.10.007. Epub 2022 Nov 17.
30. Choi K, Ko Y. The relationship between social frailty and cognitive impairment among older adults: the role of various types of internet use. *Front Public Health*. 2024 Sep 6;12:1424465. doi: 10.3389/fpubh.2024.1424465
31. Harrison SL, Sajjad A, Bramer WM, et al. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(3):253-64. doi: 10.1080/13803395.2014.1002759. Epub 2015 Mar 9.
32. Kamin ST, Lang FR. Internet Use and Cognitive Functioning in Late Adulthood: Longitudinal Findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020 Feb 14;75(3):534-9. doi: 10.1093/geronb/gby123
33. Shimoda T, Tomida K, Nakajima C, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Multiple Frailty Domain in Japanese Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2024 Nov;25(11):105238. doi: 10.1016/j.jamda.2024.105238. Epub 2024 Sep 3.
34. Dong Q, Bu X, Wang T, et al. Profiles of physical frailty, social frailty, and cognitive impairment among older adults in rural areas of China: a latent profile analysis. *Front Public Health*. 2024 Jul 18;12:1424791. doi: 10.3389/fpubh.2024.1424791
35. Lee JJ, Park MK, Kim N, et al. Longitudinal Relationship Between Baseline Social Frailty and Cognitive Impairment in Older Adults: 14-Year Follow-Up Results From the Korean Longitudinal Study of Ageing. *J Am Med Dir Assoc*. 2024 Sep;25(9):105124. doi: 10.1016/j.jamda.2024.105124. Epub 2024 Jul 2.
36. Cui M, Jiao D, Miura KW, et al. Social Frailty and Functional Status in Japanese Older Adults: The Mediating Role of Subjective Cognitive Function. *J Am Med Dir Assoc*. 2024 Jul;25(7):104971. doi: 10.1016/j.jamda.2024.02.009. Epub 2024 Mar 24.
37. Scafato E, Solfrizzi V, Custodero C, et al; IPREA Working Group. Associations of a biopsychosocial frailty phenotype with all-cause dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias: the Italian PROject on the Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). *Geroscience*. 2023 Jun;45(3):2037-49. doi: 10.1007/s11357-023-00781-x. Epub 2023 Apr 4.
38. Ong M, Pek K, Tan CN, et al. Social Frailty and Executive Function: Association with Geriatric Syndromes, Life Space and Quality of Life in Healthy Community-Dwelling Older Adults. *J Frailty Aging*. 2022;11(2):206-13. doi: 10.14283/jfa.2021.43
39. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):2112-9. doi: 10.1002/ejhf.1926. Epub 2020 Jul 14.
40. Ma L, Sun F, Tang Z. Social Frailty Is Associated with Physical Functioning, Cognition, and Depression, and Predicts Mortality. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):989-95. doi: 10.1007/s12603-018-1054-0
41. Tsutsumimoto K, Doi T, Nakakubo S, et al. Impact of Social Frailty on Alzheimer's Disease Onset: A 53-Month Longitudinal Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(2):587-95. doi: 10.3233/JAD-181178
42. Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, et al. Association of Social Frailty With Both Cognitive and Physical Deficits Among Older People. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jul 1;18(7):603-7. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.004. Epub 2017 Apr 11.
43. Adachi T, Tsunekawa Y, Tanimura D. Association among mild cognitive impairment, social frailty, and clinical events in elderly patients with cardiovascular disease. *Heart Lung*. 2022 Sep-Oct;55:82-8. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.04.011. Epub 2022 Apr 29.
44. Maruta M, Makizako H, Ikeda Y, et al. Characteristics of meaningful activities in community-dwelling Japanese older adults with pre-frailty and frailty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022 Mar-Apr;99:104616. doi: 10.1016/j.archger.2021.104616. Epub 2021 Dec 28.
45. Ko H, Jung S. Association of Social Frailty with Physical Health, Cognitive Function, Psychological Health, and Life Satisfaction in Community-Dwelling Older Koreans. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 19;18(2):818. doi: 10.3390/ijerph18020818
46. Hayashi C, Tanaka H, Ogata S. Assessing timewise changes over 15 months in life-space mobility among community-dwelling elderly persons. *BMC Geriatr*. 2020 Nov 25;20(1):502. doi: 10.1186/s12877-020-01882-4
47. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, et al; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Biopsychosocial frailty and the risk of incident dementia: The Italian longitudinal study on aging. *Alzheimers Dement*. 2019 Aug;15(8):1019-28. doi: 10.1016/j.jalz.2019.04.013. Epub 2019 Jul 2.
48. Bae S, Lee S, Lee S, et al. The role of social frailty in explaining the association between hearing problems and mild cognitive impairment in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Sep-Oct;78:45-50. doi: 10.1016/j.archger.2018.05.025. Epub 2018 Jun 1.
49. Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, et al. Social Frailty Has a Stronger Impact on the Onset of Depressive Symptoms than Physical Frailty or Cognitive Impairment: A 4-Year Follow-up Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(6):504-10. doi: 10.1016/j.jamda.2018.02.008
50. Sugie M, Harada K, Nara M, et al. Prevalence, overlap, and interrelationships of physical, cognitive, psychological, and social frailty among community-dwelling older people in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022 May-Jun;100:104659. doi: 10.1016/j.archger.2022.104659. Epub 2022 Feb 12.
51. Guo CY, Sun Z, Tan CC, et al. Multi-Concept Frailty Predicts the Late-Life Occurrence of Cognitive Decline or Dementia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Front Aging Neurosci*. 2022 May 11;14:855553. doi: 10.3389/fnagi.2022.855553

52. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016 Nov;31:1-8. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.006. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:364-5. doi: 10.1016/j.arr.2016.12.007
53. Cudjoe TKM, Selvakumar S, Chung SE, et al. Getting under the skin: Social isolation and biological markers in the National Health and Aging Trends Study. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(2):408-14. doi: 10.1111/jgs.17518. Epub 2021 Oct 26.
54. Ahmadian AJ, Lin JE, Neylan TC, et al. Social integration and inflammation in individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:168-74. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.013. Epub 2020 Jun 11.
55. Matthews T, Rasmussen LJH, Ambler A, et al. Social isolation, loneliness, and inflammation: A multi-cohort investigation in early and mid-adulthood. *Brain Behav Immun.* 2024;115:727-36. doi: 10.1016/j.bbi.2023.11.022. Epub 2023 Nov 21.
56. Groeger JL, Ayers E, Barzilai N, et al. Inflammatory biomarkers and motoric cognitive risk syndrome: Multicohort survey. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2022;3:100151. doi: 10.1016/j.cccb.2022.100151
57. Nidadavolu LS, Feger D, Chen D, et al. Associations between circulating cell-free mitochondrial DNA, inflammatory markers, and cognitive and physical outcomes in community dwelling older adults. *Immun Ageing.* 2023 May 23;20(1):24. doi: 10.1186/s12979-023-00342-y
58. Zhou Z, Wang P, Fang Y. Loneliness and the risk of dementia among older Chinese adults: gender differences. *Aging Ment Health.* 2018 Apr;22(4):519-25. doi: 10.1080/13607863.2016.1277976. Epub 2017 Jan 17.
59. Saari ME, Giosa JL, Holyoke P, et al. Profiling the medical, functional, cognitive, and psychosocial care needs of adults assessed for home care in Ontario, Canada: The case for long-term 'life care' at home. *PLoS One.* 2024 Apr 1;19(4):e0300521. doi: 10.1371/journal.pone.0300521

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

07.10.2024 / 23.01.2025 / 24.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (проект № 075-15-2024-638). 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 work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for major scientific projects in priority areas of scientific and technological development (project No. 075-15-2024-638). 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.

Комлева Ю.К. <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Салмина А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Колотьева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Шпилюкова К.А. <https://orcid.org/0009-0005-1182-478X>

Бондарь Н.И. <https://orcid.org/0009-0002-7008-7642>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>



Теноксикам.

Фармакологические и клинические особенности действия

Афанасьев В.В.¹, Искра Д.А.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12;

²Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

В обзоре представлены сведения по фармакодинамике, фармакокинетике и клинической фармакологии нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) теноксикам (торговое название — Тексаред®). Рассмотрены некоторые особенности химической структуры теноксикама и обусловленные ею механизмы действия, особенности клинических эффектов, отличающие теноксикам от его гомологов. Представлена сравнительная эффективность с другими НПВП. Обсуждаются вопросы клинической фармакокинетики (низкий показатель константы диссоциации — pK ; уровни воздействия; длительный $T_{0.5}$; C_{max} и др.). В клинической части обзора приведены сравнительные исследования теноксикама и его гомологов, а также комбинации теноксикама с препаратами других групп.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; болевые синдромы и их лечение; теноксикам; Тексаред®; комбинации лекарственных веществ.

Контакты: Василий Владимирович Афанасьев; sobaka_liza@mail.ru

Для ссылки: Афанасьев ВВ, Искра ДА. Теноксикам. Фармакологические и клинические особенности действия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-94-101

Tenoxicam. Pharmacological and clinical profile

Afanasyev V.V.¹, Iskra D.A.²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹47, Piskarevsky Pros., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia; ²2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia

The review contains information on the pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical pharmacology of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) tenoxicam (trade name — Texared®). Some features of the chemical structure of tenoxicam and the specificity of pharmacological action based on them are discussed, as well as clinical effects that distinguish tenoxicam from its homologues. The efficacy is compared with that of other NSAIDs. Issues of clinical pharmacokinetics (low dissociation constant — pK ; exposure levels; long $T_{0.5}$; C_{max} , etc.) are discussed. The clinical part of the review presents comparative studies on tenoxicam and its homologues as well as on combinations of tenoxicam with drugs from other groups.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; pain syndromes and their treatment; tenoxicam; Texared®; combinations of drugs.

Contact: Vasily Vladimirovich Afanasyev; sobaka_liza@mail.ru

For reference: Afanasyev VV, Iskra DA. Tenoxicam. Pharmacological and clinical profile. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-94-101

Оксикамы — группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), производных эноликовой кислоты, одни из наиболее часто применяемых в клинической практике для купирования болевых синдромов, воспаления и лихорадки лекарственных средств. Относящийся к группе оксикамов препарат теноксикам (Тексаред®, Dr. Reddy's)¹ имеет молекулярное строение, которое обеспечивает препарату некоторые особенности действия по сравнению с го-

мологами. Замена бензотиазинового кольца «тиентиазиновой системой» в его структуре [1] придает молекуле теноксикама более гидрофильный характер (рис. 1), при этом введение в состав молекулы теноксикама второго атома серы (S) и метильного радикала (CH₃) дает возможность пребывания его молекулы в биосредах (в частности, в «кармане» ЦОГ) не только в цвиттер-ионной, но и в β-кето-енольной (реактогенной) форме [2]. Иными словами, наличие S-связи в дизайне теноксикама, тиентиазинового кольца в его молекуле и метильного радикала в мета-положении бензольного кольца [2] обеспечивает важные отличия этого препарата от гомологов в отношении не только фармакокинетики, но и фармакодинамики [3] (см. рис. 1).

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Тексаред® лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 20 мг № 1, РУ ЛС-000295 от 12.05.2020; Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг, ЛП-№(007956)-(РГ-РУ) от 04.12.2024.

Особенности фармакодинамики препарата теноксикам (Тексаред®)

Механизм действия теноксикама классический — взаимодействие с ферментами [4]. Препарат блокирует активность циклооксигеназ (ЦОГ), известных как ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые превращают арахидоновую кислоту в простагландин H_2 (PGH_2) и далее в простаиноиды: простагландины (ПГ), простациклины (ПЦ) и тромбоксаны (ТХ), причем с разной скоростью и в разных количествах. Это обстоятельство (неравномерность влияния, селективность действия и т. д.) отчасти объясняет различия в действии

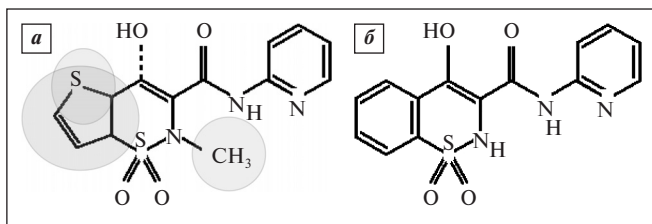


Рис. 1. Структурная формула теноксикама (а) и наиболее близкого к нему по строению пироксикама (б).

Обведены отличия молекулярного строения теноксикама

Fig. 1. Structural formula of tenoxicam (a) and piroxicam (b) — its structurally closest medication. The differences in the molecular structure of tenoxicam are circled

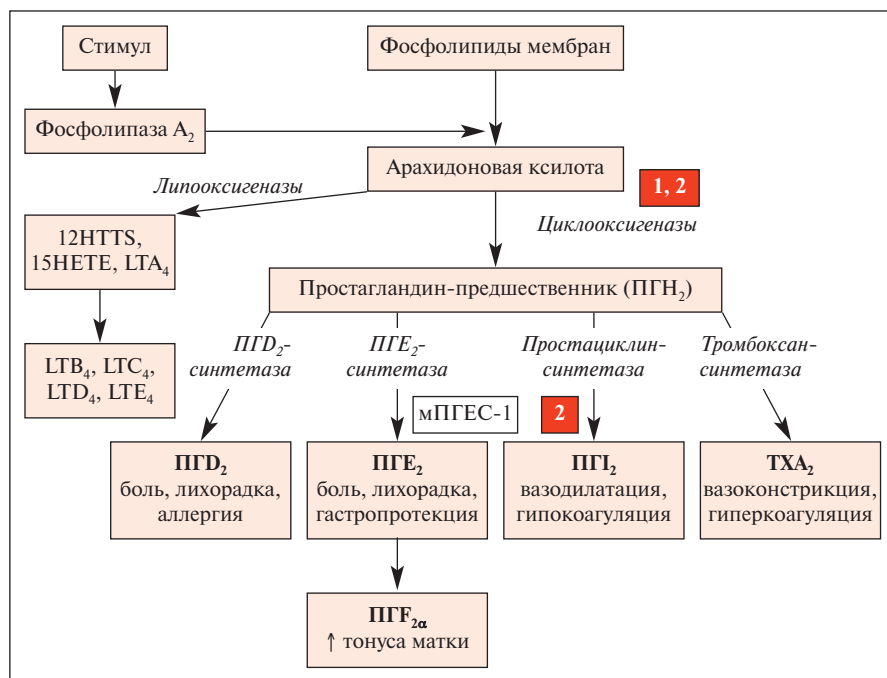


Рис. 2. Схема биотрансформации арахидоновой кислоты и ее основные продукты.

12HTTS — 12-гидроксигептадекатриеновая кислота; 15HETE — 15-гидроксизйкозатетраеновая кислота; LTA_4 — лейкотриен A_4 ; LTB_4 — лейкотриен B_4 ; LTD_4 — лейкотриен D_4 ; LTE_4 — лейкотриен E_4 ; PGH_2 — простагландин H_2 ; PGE_2 — простагландин E_2 ; PGF_2 — простагландин F_2 ; PGI_2 — простациклин I_2 ; TXA_2 — тромбоксан A_2 ; мПГЕС-1 — мембранная PGE_2 -синтетаза-1.

1, 2 — место действия НПВП и оксиамов; 2 — место действия только оксиамов

Fig. 2. Schematic of the biotransformation of arachidonic acid and its most important products

НПВП, включая теноксикам. Напомним, что ПГ — основные аутокоиды в развитии воспаления и боли, особенно PGE_2 (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что оксиамовы оказывают действие в двух местах в цепочке синтеза простаиноидов: на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также на активируемую воспалением мембранную синтетазу 1-го типа (мПГЕС-1) [5]. Наиболее активными простаиноидами являются PGE_2 и простациклин PGI_2 . В образовании PGE_2 участвуют несколько изоформ синтетаз, локализованных как в мембранах клеток, так и в их цитозоле. Различают два подтипа мембраносвязанных, или эндотелиальных, PGE_2 -синтетаз (мПГЕС-1 и мПГЕС-2), а также цитозольные PGE_2 -синтетазы (цПГЕС). Базальный синтез PGE_2 является постоянным процессом и находится под контролем мПГЕС-2 и цПГЕС, а при воспалительной реакции «подключается» синтетаза мПГЕС-1 (см. рис. 2). Иными словами, PGE_2 — один из самых активных аутокоидов, влияющих на функцию органов-эффекторов, и регуляция его синтеза через взаимодействие с оксигеназами и синтетазами обуславливает различия между НПВП. PGE_2 взаимодействует с рецепторами (EP_1 — EP_4) нарушение работы которых может вызывать разные по направленности изменения в органах-эффекторах (увеличение натрийуреза и диуреза, вазодилатацию, бронхоконстрикцию или бронходилатацию, сокращение или расслабление гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, снижение секреции кислоты и повышение секреции слизи желудком, гипералгезию, пирогенный эффект, сокращение матки, угнетение липолиза и т. д.).

Простациклин (PGI_2) образуется из PGH_2 преимущественно в эндотелии сосудов. PGI_2 снижает агрегацию тромбоцитов, вызывает вазодилатацию, усиливает действие антикоагулянтов и является эндогенным антагонистом тромбоксана A_2 , который также образуется из PGH_2 . Простациклин-тромбоксановая система обеспечивает тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз.

ЦОГ являются хорошо изученными ферментами. Их считают ключевыми энзимами сигнализации в липидах. Как все ферменты, они имеют активные центры гидрофобного типа, которые расположены как бы в «карманах» фермента. Таких карманов несколько, в том числе центральный связывающий НПВП карман [6]. Каждая ЦОГ имеет свои функции, но вместе они сосуществуют в кооперативной взаимосвязи друг с другом [7].

В экспериментальных исследованиях силу действия лекарственных веществ, которые взаимодействуют с ферментами, оценивают по показателю IC_{50} (inhibitory concentration, или, точнее, концентрация полумаксимального ингибирования). IC_{50} —

это количественный показатель, который говорит о том, сколько нужно взять препарата (например, НПВП) в микромолях (μM), чтобы ингибировать фермент (например, ЦОГ) ровно на 50% [8]. IC_{50} полностью не отражает степень аффинности (K_i) препарата к изоформам фермента, но этот показатель может служить ориентиром для выбора в клинической практике. С определенным допущением можно заключить: чем меньше значение IC_{50} , тем более аффинным является НПВП к ЦОГ. Теноксикам не является селективным блокатором, он взаимодействует с обеими системами ЦОГ. Важно подчеркнуть, что теноксикам относят к «равновесным» блокаторам ЦОГ, с коэффициентом 1,32 (рис. 3). Ферменты ЦОГ связаны друг с другом, поэтому разница по цифрам блока двух ферментов имеет клиническое значение: чем меньше интервал значений IC_{50} между ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тем меньше «раскачиваются весы», так как на многие функциональные системы организма эти два фермента действуют по-разному. Например, при блокаде ЦОГ-1 усиливается натрийурез и снижается артериальное давление, а при блокаде ЦОГ-2 натрийурез снижается и артериальное давление возрастает. Равновесная блокада сопровождается меньшими изменениями гемодинамики [9].

Из рис. 3 следует, что наименьшая разница между ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 наблюдается у теноксикама (в 1,32 раза), однако по силе ингибирования ЦОГ-1 в эксперименте он уступает пироксикаму почти в 2,2 раза [1], чего нельзя сказать про клинические исследования [1]. Введение в состав бензотиазола углеродных фрагментов (радикала CH_3) делает молекулу теноксикама более гидрофобной, что повышает ее «проходимость» в гидрофобном «кармане» ЦОГ и обеспечивает взаимодействие с несколькими местами узнавания в нем [2, 9–11]. Блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — главный механизм действия препарата, который, с теми или иными «оттенками», имеется у каждого представителя группы НПВП. Помимо этого, теноксикам проявляет дополнительные противовоспалительные свойства: ингибирует фагоцитоз, высвобождение гистамина и хемотаксис лейкоцитов [12, 13] и снижает продукцию свободных радикалов в зоне воспаления, «экономя» запасы глутатиона (фермент

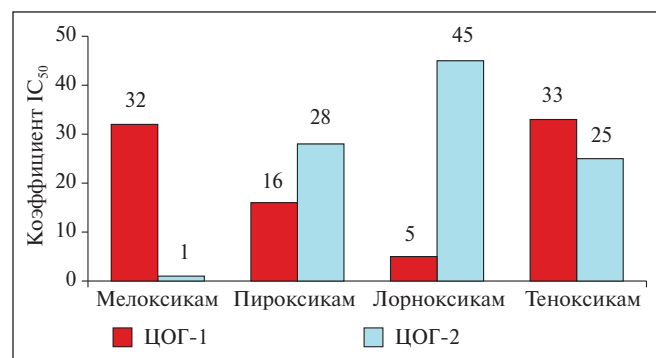


Рис. 3. Сравнительная активность оксикамов по способности ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 по коэффициенту IC_{50} (цит. по: National Centre for Biotechnology Information. Bethesda, updated 2020)

Fig. 3. Comparison of the activity of oxicams based on the ability to inhibit COX-1 and COX-2 using the IC_{50} coefficient (cited from: National Centre for Biotechnology Information. Bethesda, updated 2020)

мПГЕС-1 катализирует переход ПГН_2 в ПГЕ_2 при участии аллостерического эффектора мембраносвязанного глутатион-зависимого белка; блокируя этот катализ, теноксикам сохраняет уровень глутатиона, тот попросту не тратится) [14–16]. В отличие от аспирина, пиразолонов и некоторых других НПВП, теноксикам не вызывает изменений в функции хрящевой ткани [17], а по мнению E. Vignon и соавт. (1990), за счет ингибирования активности протеогликаназы и коллагеназы теноксикам способен оказывать хондропротективный эффект [18]. В экспериментальных исследованиях по анальгезирующей и противовоспалительной активности теноксикам был эквивалентен пироксикаму [14]. В равноэквивалентных дозах противовоспалительное действие теноксикама превышало таковое аспирина, напроксена и мефенамовой кислоты [15]. Как антипиретик теноксикам превышал активность аспирина, по силе действия был равен индометацину и уступал пироксикаму, напроксену и диклофенаку [15].

У молодых здоровых добровольцев и у пациентов средних лет с остеоартритом с функцией почек в пределах нормы теноксикам не изменял функцию почек и не оказывал нефротоксического действия [19, 20]. Более того, в исследовании H.A. Bird и соавт. [21] было установлено, что назначение больным, страдающим ревматоидным артритом и/или остеоартритом с сопутствующей почечной недостаточностью легкой степени, теноксикама в течение 12 нед в дозе 20 мг/сут сопровождалось снижением клиренса креатинина с 64,7 до 57,9 мл/мин ($p=0,039$). Однако не следует думать, что теноксикам — нефропротектор. M. Lareuge-Mestre и соавт. [22] проанализировали данные за период с 2002 по 2006 г. ($n = 38\,506$) по ацеклофенаку, диклофенаку, кетопрофену, мелоксикаму, напроксену, нимесулиду, пироксикаму и теноксикаму с целью выявления побочных эффектов по различным функциональным системам (желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, действие на почки, печень и кожный покров). Кетопрофен был связан с наибольшей совокупной зарегистрированной частотой серьезных нежелательных реакций (0,78 случая на 1 млн определенных суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41) и ацеклофенак (0,30).

Молекулярная структура теноксикама позволила оценить его в качестве хелатообразователя тяжелых металлов. По крайней мере, возможность комплексообразования в термодинамических системах Fe^{3+} —метанол и Fe^{3+} —ацетон между лигандами теноксикамом и пироксикамом была подтверждена спектрофотометрически [23]. Работа R. Моуа-Hernandez и соавт. [23] послужила основанием исследовать противоопухолевое действие оксикамов (в частности, теноксикама). Было установлено, что комплексообразование в системе Cu^{2+} —оксикам способно взаимодействовать с ДНК и вызывать ее повреждение при злокачественной трансформации [24].

Оксикамы в целом и теноксикам в частности являются перспективными субстанциями для лечения нейродегенеративных заболеваний. Их нейропротективное действие, представленное в экспериментальной модели паркинсонизма [25], связано с подавлением активности нейротоксина 1-метил-4-фенилпиридиния (МФТП) — мощного разрушителя дофаминергических нейронов.

Особенности фармакокинетики препарата теноксикам (Тексаред®)

Известно несколько клинически значимых особенностей фармакокинетики препарата теноксикам.

В ряду НПВП у теноксикама **самый низкий показатель константы диссоциации (pK)** из всей группы НПВП (pK=2).

Это означает, что при ацидозах любого типа сила действия препарата будет возрастать, а при алкалозах любого типа она будет снижаться из-за диссоциации молекулы теноксикама. Правило классическое [4] и работает в любых компартментах организма человека: в желудке, почках, кишечнике и т. д. (рис. 4). Оно особенно важно при назначении

теноксикама коморбидным пациентам. Здесь нужно тщательно регулировать дозу, принимая во внимание значение pK препарата.

Отличительной чертой теноксикама является **длительный период полувыведения ($T_{0,5}$) и низкий клиренс**; таким образом, препарат можно принимать 1 раз в день [24]. Среднее значение $T_{0,5}$ теноксикама составляет 72 ч – наиболее длительное время выведения из всей группы НПВП.

Иными словами, при однократном назначении ксенобиотик задерживается в почках 72 ч, и преимущественно почками он выделяется из организма. Здесь очень важно подчеркнуть, что $T_{0,5}$ теноксикама следует рассматривать в контексте его pK, чтобы при возникновении неприятностей (боль в животе, ограничение диуреза, повышение тонуса бронхов и т. д.) быстро снизить концентрацию препарата в плазме крови («срезать верхушку концентрации») назначением щелочного питья.

Принимая во внимание эти два показателя фармакокинетики теноксикама, можно управлять его концентрацией в нужном направлении и, соответственно, оптимизировать лечение.

Большая широта терапевтической концентрации. Разница между EC_{min} (минимальная терапевтическая концентрация) и LC_{min} (минимальная токсическая концентрация), а также линейность кинетики препарата (конкретная доза формирует конкретную концентрацию препарата в плазме крови) представлены на рис. 5.

Завершая обзор фармакокинетики теноксикама, отметим следующее:

- независимо от дозы препарата, C_{max} для таблетированной формы составляет в среднем 1,9 ч. После внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения (C_{max}) через 15 мин. При этом противобольной эффект для обеих форм развивается в течение 30 мин после его приема [29];

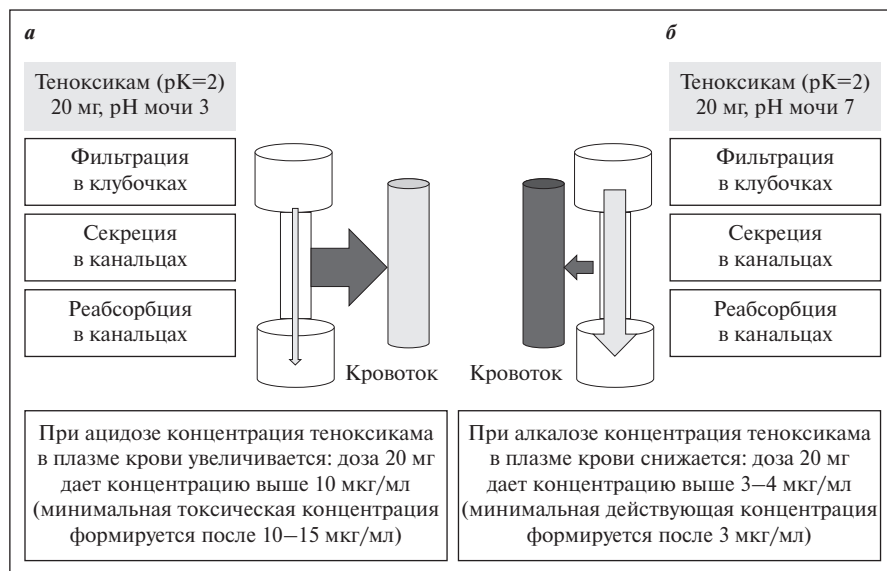


Рис. 4. Экскреция теноксикама почками (по [26, 27]).

а – кислая моча: теноксикам реабсорбируется в кровоток, его концентрация в плазме крови повышается; б – щелочная моча: теноксикам экскретируется почками, его концентрация в плазме крови снижается

Fig. 4. Excretion of tenoxicam via the kidneys (according to [26, 27]).

а – acidic urine: tenoxicam is reabsorbed into the bloodstream, its concentration in the blood plasma increases; б – alkaline urine: tenoxicam is excreted via the kidneys, its concentration in the blood plasma decreases

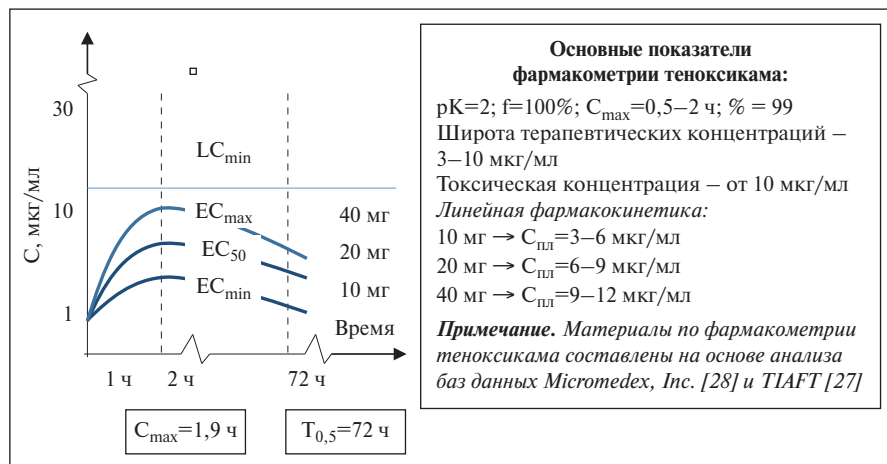


Рис. 5. Фармакометрия и токсикометрия препарата теноксикам (Тексаред®).

EC_{max} – максимальная терапевтическая концентрация; EC_{50} – средняя терапевтическая концентрация; EC_{min} – минимальная терапевтическая концентрация; LC_{min} – минимальная токсическая концентрация; C_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови; $T_{0,5}$ – период полувыведения; pK – показатель константы диссоциации; f – биодоступность; % – процент связи с белками плазмы крови; $C_{пл}$ – концентрация препарата в плазме крови

Fig. 5. Pharmacometry and toxicometry of tenoxicam (Texared®)

- концентрация теноксикама в синовиальной жидкости составляет 50% от его концентрации в плазме крови (если доза 20 мг/сут создает концентрацию в плазме крови $9,2 \pm 3,7$ мкг/мл, то в синовиальной жидкости она будет составлять $3,9 \pm 1,8$ мкг/мл [30]);
- квота элиминации почками в течение суток (Ae24) составляет 65% [29];
- квота элиминации кишечником составляет 35% [31].

Данные фармакодинамики и фармакокинетики теноксикама позволяют сделать ряд практически значимых выводов:

- больные должны получать минимальную эффективную дозу препарата;
- средняя терапевтическая доза составляет 20 мг/сут (есть сведения о том, что доза 40 мг/сут при остеоартрите является более эффективной, однако в силу линейности фармакокинетики препарата побочных эффектов становится также в 2 раза больше [32]); исключение составляет подагрический артрит, когда теноксикам рекомендуют назначать по схеме: 1-й и 2-й дни — 40 мг/сут, далее — по 20 мг/сут в течение 5 дней [15];
- коррекции дозы у больных с поражением почек и печени не требуется, однако необходимо следить за маркерами поражения почек [32, 33];
- лицам пожилого возраста корректировать дозу теноксикама не требуется [34], хотя при сочетании «пожилой возраст + низкий клиренс», вероятно, будет целесообразным снижать дозы теноксикама (прим. наше. — Авт.).

Сравнительные клинические исследования теноксикама с другими представителями группы НПВП

На наш взгляд, исследования эффективности препарата и его гомологов являются наиболее полезными для клинической практики; ниже мы приводим некоторые из них.

Теноксикам в сравнении с пироксикамом

Сравнительное контролируемое исследование между теноксикамом (20 мг/сут) и пироксикамом (20 мг/сут) выполнено у 40 больных с анкилозирующим спондилитом. В первые 6 нед обезболивающее действие теноксикама превосходило таковое пироксикама, в последующие 4 нед сила обезболивающего действия препаратов представлялась одинаковой [35].

В нескольких контролируемых исследованиях сравнивали теноксикам (20 мг/сут) и пироксикам (20 мг/сут) у пациентов с остеоартритом. Установлена одинаковая эффективность в отношении противовоспалительного и анальгетического действия на фоне одинаковой переносимости препаратов, однако побочных эффектов в группе теноксикама было меньше [15, 35–37].

В условиях двойного слепого контролируемого исследования выполнено сравнение теноксикама и пироксикама у 719 больных ревматоидным артритом и у 609 больных остеоартритом. Оба препарата назначали в дозе 20 мг/сут внутрь однократно. При необходимости дополнительно назначали парацетамол. Оценку состояния выполняли на 4, 8

и 12-й неделях. В группах сравнения уменьшались боль при движении, ночные боли, ощущение гиподинамии (у пациентов с остеоартритом) и утреннее ощущение скованности (у пациентов с ревматоидным артритом); существенных различий в эффективности не наблюдалось. Глобальные оценки выявили несколько большее улучшение при остеоартрите ($p > 0,05$). Побочные эффекты каждого из препаратов проявлялись в одинаковой степени [36].

В 18 исследованиях, соответствовавших критериям для включения в метаанализ, сравнивали теноксикам (20 мг/сут), пироксикам (20 мг/сут), диклофенак (50 мг 2 раза в день) и индометацин (75 мг/сут). Метаанализы по 12 исследованиям проведены в паре теноксикам/пироксикам, в трех исследованиях — теноксикам/диклофенак и в двух исследованиях — теноксикам/индометацин. *Эффективность* лечения измеряли двумя способами: по глобальной рейтинговой шкале оценки врачом (Physician Global Rating Scale, PhGRS) (1); по шкале боли (2). *Безопасность* оценивали тремя способами: по PhGRS (1); по числу пациентов с нежелательными явлениями (2); по отсеvu из-за нежелательных явлений (3). Следующие результаты метаанализа были статистически значимыми: при сравнении теноксикама с пироксикамом показатели эффективности (1), безопасности (1) и безопасности (3) были лучше в группе теноксикама; при сравнении теноксикама и индометацина показатели безопасности (1) и безопасности (2) были также лучше в группе теноксикама. Все остальные результаты не показали статистически значимых различий между теноксикамом и препаратом сравнения [38].

Теноксикам в сравнении с диклофенаком

В рандомизированном исследовании у больных с анкилозирующим спондилитом ($n=24$) сравнивали диклофенак (50 мг 2 раза в сутки) и теноксикам (20 мг/сут). Оба препарата снижали длительность утренней скованности и интенсивность боли, однако различия между группами были статистически незначимыми [39].

При сравнении диклофенака (25 мг 3 раза в день) и теноксикама (20 мг на прием) у больных с воспалительными заболеваниями скелетно-мышечной системы (люмбагией, цервико-брахиальным синдромом, плечелопаточным периартритом; $n=406$) противовоспалительное действие представлялось одинаковым, однако в группе теноксикама побочные эффекты регистрировались реже по сравнению с группой диклофенака [15].

Интересное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование было проведено анестезиологами. В нем сравнили внутривенное назначение теноксикама (40 мг болюсом) с ректальным назначением диклофенака (100 мг) с целью облегчения послеоперационной боли днем (после дневной артроскопии или лапароскопической стерилизации). Различия по противовоспалительному действию препаратов не выявлены через 30 и 60 мин, а также через 24 ч после операции. Время до первой потребности в дополнительном обезболивании в течение суток и общая доза наркотического анальгетика (в первые 24 ч после операции) были одинаковыми в обеих группах больных. Ввиду сходной эффективности обоих этих препаратов, предпочтений пациентов и простоты введения авторы говорят о целесообразности применения теноксикама у больных, перенесших дневные операции [40].

Теноксикам в сравнении с кетопрофеном

В 12-недельном контролируемом исследовании у больных с остеоартритом (n=307) кетопрофен (100 мг 2 раза в день) и теноксикам (20 мг/сут) оказывали одинаковое по силе противовоспалительное действие, однако в группе кетопрофена побочных эффектов зарегистрировано больше [41].

Теноксикам в сравнении с ацеклофенаком

У больных с анкилозирующим спондилитом (n=273) назначение ацеклофенака (100 мг 2 раза в день)

Комбинации теноксикама (Тексаред®) с некоторыми препаратами других групп (по [28])
Combinations of tenoxicam (Texared®) with some drugs from other groups (according to [28])

Препарат	Результат взаимодействия с теноксикамом
Абциксимаб	Увеличение риска кровотечения
Ацетобутол	Снижение антигипертензивного действия
Амитриптилин	Увеличение риска кровотечения
Апиксабан	То же
Аспирин	Увеличение риска кровотечения, нарушение функции почек
Сартаны	Снижение антигипертензивного действия
Каптоприл и др.	То же
Целекоксиб	Ульцерогенный риск, увеличение риска кровотечения
Тиазиды	Снижение диуреза, нефротоксичность
СИОЗС	Увеличение риска кровотечения
Клопидогрел	То же
Дексаметазон	Ульцерогенный риск, увеличение риска кровотечения
Дигоксин	Увеличение $T_{0,5}$ дигоксина
Фуросемид	Снижение диуреза, нефротоксичность
Гинкго билоба	Увеличение риска кровотечения
иМАО	То же
Литий	Увеличение C_{Li+} в плазме крови
Метотрексат	Увеличение токсичности метотрексата
Офлоксацин	Увеличение риска судорог
Пентоксифиллин	Увеличение риска кровотечения
Соли калия	Гиперкалиемия
Тразодон	Увеличение риска кровотечения

Примечание. СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; иМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; C_{Li+} — концентрация лития в плазме крови.

и теноксикама (20 мг/сут, перед сном) в течение 3 мес статистически значимо улучшало состояние больных. Внутригрупповые различия (по показателям визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, утренней скованности, модифицированному тесту Шобера, боковому сгибанию, движению позвоночника, расширению грудной клетки и расстоянию от затылка до стены) представлялись незначимыми.

Общее количество нежелательных явлений было несколько выше в группе ацеклофенака — 42 против 37 в группе теноксикама. При этом в группе ацеклофенака из исследования выбыли 2,2% больных, а в группе теноксикама — 1,4% [42].

Сравнительные клинические исследования теноксикама с другими анальгетиками**Теноксикам в сравнении с диацереином**

Теноксикам (20 мг/сут), диацереин (50 мг дважды в день) и плацебо сравнивали в 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 228 пациентов с болезненным остеоартритом тазобедренного сустава. Пациентам разрешалось принимать ацетаминофен самостоятельно (в дозе 500 мг) при необходимости в случае постоянной боли. Оценку состояния пациентов проводили 2 раза в месяц: контроль по 100-миллиметровой ВАШ, альгофункциональному индексу Лекена, потребности в дополнительном обезболивании парацетамолом и дополнительная общая самооценка в конце исследования. Лабораторные анализы выполняли в начале и в конце исследования. Авторы не выявили статистически значимых различий между препаратами [32].

Теноксикам в дополнение к морфину

При проведении тонзиллэктомии у детей (n=49) в дополнение к обезболиванию морфином (0,2 мг/кг) вводили теноксикам (0,75 мг/кг), что позволило снизить дозу вводимого морфина и уменьшить число эпизодов рвоты у детей. Средняя доза морфина при назначении комбинации составила 57,8 мкг/кг, а при назначении морфина в изолированном виде — 226,9 мкг/мл ($p < 0,0001$) из-за необходимости его «подведения» для снятия болевого синдрома. Частота возникновения рвоты в группы морфина составила 71%, в группе комбинированного обезбоживания — 20% ($p = 0,0005$) [43].

Комбинации теноксикама (Тексаред®) с некоторыми препаратами других групп представлены в таблице.

Заключение

Основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препарата теноксикам (Тексаред®) и связанные с ними особенности применения:

1. Биодоступность теноксикама для обеих форм — инъекционной и таблетированной — составляет 100%.
2. Максимальная концентрация препарата (C_{max}) для таблетированной формы составляет около 2 ч. После внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения (C_{max}) через 15 мин. При этом противовоспалительный эффект для обеих форм развивается в течение 30 мин после его приема.

- Отличительной особенностью теноксикама является длительный период полувыведения ($T_{0,5}$). Среднее значение $T_{0,5}$ составляет 72 ч. Препарат применяется 1 раз в сутки, при длительном применении кумуляция не наблюдается.
- Теноксикам оказывает противовоспалительное действие по нескольким механизмам:
 - блокирует синтез простаноидов на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее активным простаноидом и медиатором воспаления является ПГЕ₂;
 - подавляет мембранную ПГЕ₂-синтетазу 1-го типа (мПГЕС-1), активируемую воспалением, — фермент, благодаря которому происходит конечный синтез ПГЕ₂;
 - помимо этого, теноксикам проявляет дополнительную противовоспалительную активность через:
 - ингибирование фагоцитоза,
 - ингибирование высвобождения гистамина (десенсибилизация) и хемотаксис лейкоцитов,
 - снижение продукции свободных радикалов в зоне воспаления.
- Концентрация теноксикама в синовиальной жидкости составляет 50% от его концентрации в плазме крови, что предполагает возможность эффективного купирования воспаления в суставной щели.
- Теноксикам относится к «равновесным» блокаторам ЦОГ: среди всех представителей оксикамов теноксикам имеет наименьший интервал значений IC_{50} между ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Равновесная блокада изоформ ЦОГ способствует меньшим нежелательным изменениям в функциональных системах организма.

Дополнительные исследовательские находки, которые следует принимать во внимание:

- Теноксикам за счет ингибирования активности протеогликаназы и коллагеназы не оказывает разрушающего действия на хрящевую ткань, что в совокупности с купированием воспаления позволяет реализовывать не прямое «хондропротективное» действие.
- Теноксикам является перспективной субстанцией для лечения нейродегенеративных заболеваний, что может быть связано с подавлением активности нейротоксина МФТП — мощного разрушителя дофаминергических нейронов. Однако его терапевтическая эффективность требует дальнейшего изучения.
- Значительный интерес представляет противоопухолевое действие теноксикама. Как хелатообразователь тяжелых металлов, препарат способен образовывать комплексы в системе Cu^{2+} —оксикам, которые повреждают ДНК опухолевых клеток при злокачественной трансформации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fenner H. Comparative biochemical pharmacology of the oxicams. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):3-7.
- Arkhipov SG, Sherin PS, Kiryutin AS, et al. The role of S-bond in tenoxicam keto-enolic tautomerization. *Cryst Eng Comm.* 2019;21:5383-402. doi: 10.1039/C9CE00874H
- Araujo de Oliveira AP, Wegermann C, Da Costa Ferreira A. Keto-enol tautomerism in the development of new drug. *Front Chem Biol.* 2024;(3):1542-55. doi: 10.3389/fchbi.2024.1400642
- Виноградов ВМ, Гембицкий ЕВ, Мухин ЕА, Фролов СФ. Фармакология (общая, частная и основы клинической). Учебник. Под ред. В.М. Виноградова. 2-е изд., доп. и перераб. Ленинград: ВМА; 1985. 515 с.
[Vinogradov VM, Gembitsky EV, Mukhin EA, Frolov SF. Pharmacology (General, Specific and Clinical Fundamentals). Textbook. Ed. by V.M. Vinogradov. 2nd ed., suppl. and revised. Leningrad: VMA; 1985. 515 p. (In Russ.)].
- Zhang YY, Yao YD, Luo JF, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and its inhibitors: Molecular mechanisms and therapeutic significance. *Pharmacol Res.* 2022 Jan;175:105977. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105977. Epub 2021 Nov 17.
- Rouzer CA, Marnett LJ. Structural and Chemical Biology of the Interaction of Cyclooxygenase with Substrates and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Chem Rev.* 2020 Aug 12;120(15):7592-641. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00215. Epub 2020 Jul 1.
- Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
- Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_I) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 1973 Dec 1;22(23):3099-108. doi: 10.1016/0006-2952(73)90196-2
- Бутранова ОИ, Зырянов СК. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):87-94. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94
[Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):87-94. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94 (In Russ.)].
- Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609
- Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(1):61-9. doi: 10.1172/JCI14752. Erratum in: *J Clin Invest.* 2002 Aug;110(3):419.
- Girard J-P, Jeunet FS. Effect on some leucocyte functions of two oxicams. Presented at the EULAR Symposium, Rome, 16–18 Oct, 1986.
- König W, Brom J, Schönfeld W, et al. Effect of tenoxicam and indomethacin on the release of histamine, prostaglandin E2 and leukotrienes from various cells. *Arzneimittelforschung.* 1987 Mar;37(3):296-9.
- Bradshaw D, Cashin CH, Kennedy AJ, Roberts NA. Pharmacological and biochemical activities of tenoxicam (Ro 12-0068), a new non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents Actions.* 1984 Dec;15(5-6):569-77. doi: 10.1007/BF01966776
- Gonzalez JP, Todd PA. Tenoxicam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987 Sep;34(3):289-310. doi: 10.2165/00003495-198734030-00001. Erratum in: *Drugs.* 1988 Jan;35(1):preceding 1.
- Christophidis N, Angelis P, Mahlis E, Liolios L. Effects of tenoxicam on polymorph respiratory burst and bactericidal activity. Presented at the 6th EULAR Symposium, Athens, 16–19 May, 1990.

17. Franchimont P, Bassleer C. New diagnostic tools and methodological approaches: an outlook to the future. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;80:29-31. doi: 10.3109/03009748909103709
18. Vignon E, Richard M. *In vitro* study of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on osteoarthritic cartilage matrix degenerative enzymes. Presented at the sixth EULAR Symposium, Athens, 16–19 May, 1990.
19. Ghose K, Burch A. Measurement of renal functions by double isotope techniques in elderly patients during tenoxicam therapy. *Arch Gerontol Geriatr.* 1989 Sep-Oct;9(2):115-22. doi: 10.1016/0167-4943(89)90032-0
20. McAuslane JAN, Freestone S, Cowie J, Prescott LF. Tenoxicam: effect on renal function in normal man. *Brit J Clin Pharmacol.* 1988;25:93P-94P.
21. Bird HA, Le Gallez P, Astbury C, et al. parallel group comparison of tenoxicam and piroxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Pharmatherapeutica.* 1986;4(7):457-62.
22. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Francaise des Centres Regionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. Epub 2011 Sep 20.
23. Moya-Hernandez R, Gomez-Balderas R, Mederos A, et al. Complex formation of the antiinflammatory drugs tenoxicam and piroxicam with Fe(III) in methanol and acetone. *J Coord Chem.* 2009;62:40-51.
24. Chakraborty S, Bose M, Sarkar M. Spectroscopic studies of the binding of Cu(II) complexes of oxicam NSAIDs to alternating G-C and homopolymeric G-C sequences. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2014 Mar 25;122:690-7. doi: 10.1016/j.saa.2013.11.078. Epub 2013 Dec 1.
25. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, et al. Meloxicam ameliorates motor dysfunction and dopaminergic neurodegeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse Parkinson's disease model. *Neurosci Lett.* 2012 Jul 11;521(1):15-9. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.045. Epub 2012 May 19.
26. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003 Jul;58(7):447-74.
27. Donald RA. Uges, TIAFT Bulletin of the International Association of Forensic Toxicologist. 1996. Vol. 26(1) Suppl.
28. Micromedex, Inc. Thompson Series; Drugdex, Poisondex, 2016–2020 (rev).
29. Guentert TW, Heintz RC, Joly R. Overview on the pharmacokinetics of tenoxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):15-25.
30. Day RO, Williams KM, Graham S, Handel M. The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma. *Arthritis Rheum.* 1991 Jun;34(6):751-60. doi: 10.1002/art.1780340617
31. Heintz RC, Guentert TW, Enrico JF, et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1984;7(2):33-44.
32. Esselinckx W, Stenier P. Double blind comparative study of tenoxicam in arthrosis of the knee and hip. *Curr Ther Res.* 1990;48:206-15.
33. Horber FF, Guentert TW, Weidekamm E, et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;29(6):697-701. doi: 10.1007/BF00615961
34. Coughy D, Waterworth RF. A study of the safety of tenoxicam in general practice. *N Z Med J.* 1989 Nov 8;102(879):582-3.
35. Standel W, Josenhants G. Clinical evaluation of tenoxicam in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1985;8(1):28-38.
36. Simpson J, Golding DN, Freeman AM, et al. A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract.* 1989 Sep;43(9):328-33.
37. Waterworth RF, Waterworth SM, Taylor KM. A comparison of tenoxicam and piroxicam in a long-term clinical study in patients with osteoarthritis of hip or knee joints. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1985;8(1):21-7.
38. Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol.* 1993 Dec;20(12):2095-103.
39. Schwarzer AC, Cohen M, Arnold MH, et al. Tenoxicam compared with diclofenac in patients with ankylosing spondylitis. *Curr Med Res Opin.* 1990;11(10):648-53. doi: 10.1185/03007999009112691
40. Colbert SA, McCrory C, O'Hanlon DM, et al. A prospective study comparing intravenous tenoxicam with rectal diclofenac for pain relief in day case surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1998 Sep;15(5):544-8. doi: 10.1046/j.1365-2346.1998.00350.x
41. Ejstrup L, Knudsen JV, Petersen L. A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;80:48-53. doi: 10.3109/03009748909103712
42. Villa Alcazar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Frutos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1996 Jul;23(7):1194-9.
43. Sutherland CJ, Montgomery JE, Kestin IG. A comparison of intramuscular tenoxicam with intramuscular morphine for pain relief following tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(4):321-4. doi: 10.1046/j.1460-9592.1998.00220.x

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.11.2024 / 15.01.2025 / 16.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Доктор Реддис». 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 Dr. Reddy's. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Афанасьев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-9156-7883>

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен



Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское ш., 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной класс анальгетиков, используемых в российской медицинской практике для контроля острой и хронической боли при различных заболеваниях и патологических состояниях. НПВП обладают доказанной эффективностью, они удобны в применении и финансово доступны. С другой стороны, НПВП потенциально небезопасны: применение этих лекарств четко ассоциируется с повышением риска класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек.

Ни один из представленных на современном фармакологическом рынке НПВП не может считаться идеальным по соотношению эффективности и безопасности. Это определяет целесообразность разработки новых препаратов из данной лекарственной группы. Так, в настоящее время в терапевтический арсенал российских врачей вошел новый НПВП — представитель семейства производных 2-арилпропионовой кислоты пелубипрофен. Этот препарат, структурно близкий ибупрофену, является умеренным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 с весьма благоприятным профилем фармакологических свойств. Пелубипрофен прошел серьезную проверку в ходе серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, в которых он сравнивался с ацеклофенаком и цефекоксибом. Эти работы показали эффективность и низкую частоту нежелательных явлений при лечении новым препаратом неспецифической боли в спине, остеоартрита и ревматоидного артрита.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; пелубипрофен; рандомизированные клинические исследования.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):102–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-102-106

A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubipirofen Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main class of analgesics used in Russian medical practice to control acute and chronic pain in various conditions. NSAIDs have proven to be effective, easy to use and affordable. On the other hand, NSAIDs are potentially unsafe: the use of these drugs is clearly associated with an increased risk of class-specific complications in the gastrointestinal tract, cardiovascular system and kidneys.

None of the NSAIDs available on the modern pharmaceutical market can be considered ideal in terms of efficacy/safety ratio. This determines the feasibility of developing new drugs from this group.

A new NSAID has now found its way into the therapeutic arsenal of Russian doctors — a member of the 2-arylpropionic acid derivative family, pelubipirofen. This drug, which is structurally similar to ibuprofen, is a moderately selective inhibitor of cyclooxygenase 2 with a very favorable profile of pharmacological properties. Pelubipirofen has been extensively tested in a series of double-blind, randomized and controlled trials comparing it with aceclofenac and celecoxib. These studies have shown the efficacy and low incidence of adverse events in the treatment of non-specific back pain, osteoarthritis and rheumatoid arthritis with the new drug.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; pelubipirofen; randomized clinical trials.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubipirofen. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):102–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-102-106

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении боли

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — эффективный, надежный, проверенный временем инструмент для контроля острой и хронической боли, широко востребованный представителями различных медицинских специальностей. НПВП были и остаются одним из основных фармакологических средств для симптоматической терапии скелетно-мышечных заболеваний и последствий травм; эти препараты занимают важное место в системе комплексного контроля послеоперационной и онкологической боли; они незаменимы для купирования острой висцеральной боли (почечная и билиарная колики) и лечения дисменореи; играют роль средств «первой линии» при головной боли напряжения и мигрени [1–3]. Соответственно, использование НПВП является частью повседневной клинической работы врачей общей практики, хирургов-ортопедов, ревматологов, неврологов, гинекологов и онкологов. Так, согласно данным опроса 2102 врачей из России и девяти стран СНГ, выполненного в рамках программы КОРОНА-2 (Количественная Оценка Риска Осложнений у Нуждающихся в Анальгетиках), число пациентов со скелетно-мышечной патологией, нуждающихся в назначении НПВП, составляет на амбулаторном приеме у ревматологов более 90%, неврологов — 54,2%, хирургов-ортопедов — 60,0%, врачей общей практики — 34,3% [4].

Наиболее широко НПВП применяются при таких распространенных заболеваниях скелетно-мышечной системы, как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Так, по данным метаанализа Z. Yang и соавт. [5], куда вошли данные 51 наблюдательного исследования ($n = 6\,494\,509$), НПВП при ОА используют в среднем 43,8% больных. По данным когортного исследования G. Coates и соавт. [6] (21 357 пациентов с хронической НБС), лица с данной патологией регулярно принимают НПВП примерно в 30% случаев.

Применение НПВП всегда предполагает индивидуальный, персонализированный подход. Все представители данной лекарственной группы имеют общую фармакологическую мишень — фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), который синтезируется клетками макрофагального и лейкоцитарного ряда в области повреждения и воспаления и отвечает за образование одного из главных медиаторов боли и воспаления, простагландина E_2 (ПГЕ₂). Однако разные НПВП имеют фармакологические особенности, определяющие скорость наступления, длительность и выраженность обезболивающего и противовоспалительного эффекта, а главное, существенные различия по переносимости и риску развития нежелательных явлений (НЯ). Последнее имеет принципиальное значение: НПВП могут вызывать серьезные «класс-специфические» осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Частота угрожающих жизни НЯ, таких как желудочно-кишечные кровотечения или тромбозмембранные события, при регулярном использовании НПВП достигает 0,5–2 случаев на 100 пациентов/лет. Поэтому при использовании этих препаратов всегда следует учитывать коморбидную патологию и факторы риска, повышающие вероятность развития лекарственных осложнений [7].

Целесообразность создания НПВП

Казалось бы, для решения терапевтических задач российские врачи имеют более чем достаточно разных НПВП: на отечественном фармакологическом рынке их представлено более 20 (имеются в виду международные непатентованные наименования — МНН). Однако если спросить любого практикующего доктора, будет ли он заинтересован в появлении нового препарата из группы НПВП, практически каждый даст положительный ответ. И связано это с тем, что ни один из используемых в настоящее время НПВП не может считаться идеальным. Например, диклофенак, который в прежние годы назывался «золотым стандартом» обезболивающей терапии, и сейчас рассматривается многими докторами как весьма действенный, надежный анальгетический и противовоспалительный препарат [8]. Но его терапевтические возможности существенно лимитирует негативное влияние на ЖКТ и особенно на ССС, что делает использование диклофенака неприемлемым по современным стандартам безопасности у большинства пациентов [9]. Напроксен также весьма эффективен, а главное, обладает наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности среди всех НПВП. Однако риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата еще выше, чем у диклофенака [9]. Эторикоксиб — препарат, который относится к группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) и обладает хорошей переносимостью в отношении ЖКТ. Но, к сожалению, этот препарат весьма небезопасен в отношении ССС, что особенно четко проявляется в его способности дестабилизировать артериальную гипертензию [10]. Это в значительной степени ограничивает применение эторикоксиба у лиц старших возрастных групп (составляющих основную категорию «потребителей» НПВП), большинство из которых имеют повышенное давление и получают регулярную антигипертензивную терапию. Перечисление проблем можно продолжить практически для всех НПВП, используемых в реальной клинической практике.

Несовершенство современных НПВП определяет целесообразность создания и внедрения в практику новых представителей этой лекарственной группы. За последние два десятилетия фармакологи пытались реализовать несколько направлений для их улучшения. Так, был предложен препарат, способный совместно блокировать ЦОГ-2 и липооксигеназу 5 (фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов), — ликлофелон; препарат, имеющий в своем составе донатор NO-группы (проект CINOD), — напроксинод; препарат, блокирующий ингибиторы индуцируемой NO-синтазы (iNOS), — амтолметингуаил; препараты, представляющие собой комбинацию НПВП и гастропротекторов (напроксен + эзомепразол, нимесулид + пантопразол, ибупрофен + фамотидин и др.) [11]. Продолжается разработка молекул, способных блокировать потенциально более интересную «мишень», чем ЦОГ-2, — микросомальную ПГЕ₂-синтазу-1 (mPGES-1) [12].

К сожалению, эти лекарства не решили проблему безопасного применения НПВП. Некоторые из разработок так и не вошли в реальную практику, и их продвижение остановилось на уровне клинических испытаний II–III фазы. Другие были зарегистрированы и используются (или использовались) врачами, в том числе в нашей стране, но не показали существенных преимуществ в сравнении с НПВП, уже имеющимися на фармакологическом рынке.

Одним из перспективных направлений создания новых НПВП может быть модификация имеющихся молекул, т. е. разработка оригинального препарата «внутри» уже существующей фармакологической группы. В этом плане большой интерес представляет семейство производных 2-арилпропионовой кислоты (профены), к которой относится один из самых популярных в мире анальгетических препаратов ибупрофен. В настоящее время эту группу входят более 20 препаратов (МНН), в том числе широко используемые в нашей стране кетопрофен, декскетопрофен и напроксен.

Следует напомнить, что ибупрофен, синтезированный Стюартом Адамсом и Джоном Николсоном из компании Boots UK Limited в 1961 г., в течение многих лет считался одним из наиболее эффективных и безопасных НПВП [13]. Клиническое использование этого препарата для лечения ревматоидного артрита (РА) было начато в 1963 г., а с 1969 г. ибупрофен под торговым наименованием «Бруфен» вошел в медицинскую практику СССР [14]. В дальнейшем, с 1983 г., ибупрофен был зарегистрирован как безрецептурный препарат (ОТС) и вскоре завоевал позицию наиболее востребованного средства для амбулаторного лечения патологических состояний, сопровождающихся болью и лихорадкой [15]. В качестве подтверждения эффективности безрецептурного ибупрофена можно привести работу R. Moore и соавт. [16], представляющую метаанализ 456 РКИ (около 50 тыс. пациентов), в которых изучалось действие однократного приема различных анальгетиков для купирования острой боли. По индексу NNT (Number Needed to Treat; число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для снижения боли на 50% и более ибупрофен занял одно из первых мест: для дозы 200 мг этот индекс составил 2,7, для 400 мг — 2,5.

До настоящего времени ибупрофен достаточно широко применяется и с целью длительного лечения боли при ревматических заболеваниях, таких как РА, ОА и анкилозирующий спондилит. В частности, ибупрофен часто использовался в качестве активного контроля для «новых» (на тот момент) НПВП в масштабных клинических исследованиях. Однако в этом случае ибупрофен назначается с высоких (максимальных) суточных дозах — по 800 мг 3 раза в день. И тогда его главное преимущество (хороший профиль безопасности), характерное для применения низких безрецептурных доз, полностью теряется [17–19]. Это четко показывает масштабное исследование N. Bhala и соавт. [9], которые провели метаанализ 280 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где число НЯ при использовании НПВП сравнивалось с плацебо ($n = 124\,513$), и 474 РКИ, в которых проводилось сравнение с другими НПВП ($n = 229\,296$). Согласно полученным результатам, риск (отношение шансов) для желудочно-кишечных кровотечений и кардиоваскулярных осложнений составил для ибупрофена 3,97 и 1,44, для диклофенака — 1,89 и 1,41, для напроксена — 4,22 и 0,93, для коксибов — 1,81 и 1,37 соответственно. Как видно, вероятность развития серьезных осложнений при использовании ибупрофена была выше, чем в случае применения других популярных НПВП.

Очевидно, что в современных условиях, учитывая жесткое отношение медицинского сообщества к проблеме лекарственной безопасности, уровень осложнений при длительном использовании высоких доз ибупрофена не может считаться допустимым.

Соответственно, мы нуждаемся в появлении препарата, который, с одной стороны, имел бы преимущества ибупрофена (или всей группы профенов) в отношении анальгетического и противовоспалительного эффекта, с другой — не имел его недостатков в плане развития НЯ при использовании в высоких противовоспалительных дозах.

Пелубипрофен

Таким препаратом может стать новый представитель группы НПВП, зарегистрированный в России в 2024 г., — пелубипрофен¹. Этот препарат (по химической структуре — 2-[4-(оксоциклогексиденметил) фенил] пропионовая кислота) был синтезирован в лаборатории фармакологической фирмы Daewon Pharmaceuticals (Южная Корея) и разрешен к использованию в клинической практике с 2007 г. [21].

Пелубипрофен структурно близок своему «прародителю» ибупрофену и относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Однако, по данным J. Shin и соавт. [20], 50% ингибирующая концентрация нового препарата (IC_{50}) для ЦОГ-1 и ЦОГ-2 составляет $10,66 \pm 0,99$ и $2,88 \pm 1,01$ мкмоль соответственно, т. е. 1: 3,7. Поскольку ингибирующая концентрация препарата для ЦОГ-1 почти в 4 раза выше, чем для ЦОГ-2, пелубипрофен должен рассматриваться как преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2.

Следует отметить, что, согласно методическому обзору серии фармакологических исследований M. Pairet и J. van Ryn [21], для преимущественно селективных НПВП, таких как нимесулид и мелоксикам, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 (по данным разных работ и в зависимости от метода определения) колеблется от 3 до 30.

Помимо класс-специфического влияния на ЦОГ-2, для пелубипрофена описаны ряд других фармакологических эффектов, которые могут усиливать его терапевтическое действие. Это, в первую очередь, блокада фермента β -киназы I κ B (IKK- β), участвующего в синтезе NF- κ B — ядерного фактора, задействованного в одном из центральных внутриклеточных сигнальных путей (TAK1 / IKK- β / NF- κ B), ответственных за развитие воспаления и программируемой гибели клетки (апоптоз). Кроме этого, при использовании пелубипрофена на животных моделях было показано опосредованное снижение экспрессии ЦОГ-2, индуцируемого оксида азота (iNOS), фактора некроза опухоли α , а также основных провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ1 β и ИЛ6 [20].

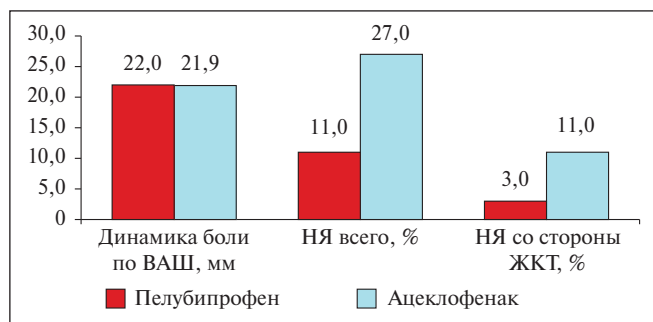
Препарат обладает высокой биодоступностью и после перорального приема практически полностью (99%) и быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику пелубипрофена. Максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) определяется в среднем уже через 2 ч после приема. Связывание пелубипрофена и его метаболитов с альбумином плазмы достигает 98,9%. Большая часть активного вещества метаболизируется с образованием метаболитов (транс-ОН, цис-ОН формы, ненасыщенная ОН форма и насыщенная кетонная форма), которые выводятся почками (60%) и через кишечник (40%) в течение суток [20].

¹Регистрационное удостоверение ЛП-№(005121)-(РГ-РУ); доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c78c87d9-238b-45d8-b564-52ab47b02c6e

Пелубипрофен прошел серьезную проверку терапевтического потенциала и безопасности в ходе серии из нескольких двойных слепых РКИ, соответствующих высоким требованиям «доказательной медицины» [22–24]. Так, он успешно выдержал сравнение с ацеклофенаком — представителем группы НПВП, который в нашей стране считается одним из наиболее удачных по соотношению эффективности и низкого риска класс-специфических осложнений.

Лечебное действие пелубипрофена и ацеклофенака изучали в ходе двух 4-недельных РКИ у пациентов с наиболее частыми скелетно-мышечными заболеваниями — ОА и хронической НБС.

В первой из этих работ южнокорейские ученые В. Shin и соавт. [22] применили пелубипрофен в дозе 30 мг 3 раза в сутки и ацеклофенак 100 мг 2 раза в сутки у 263 пациентов с хронической НБС. К концу периода наблюдения динамика боли (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) была несколько выше при использовании нового НПВП, в сравнении с контрольным: $30,0 \pm 19,85$ и $28,88 \pm 17,86$ мм, различие было статистически незначимым ($p=0,6764$). Авторами исследования был проведен дополнительный анализ по динамике отдельных разделов опросника Освестри. Эти данные показали преимущество пелубипрофена по ряду параметров. Так, в разделе «интенсивность боли» динамика составила соответственно $1,27 \pm 0,99$ и $1,10 \pm 0,97$ ($p < 0,001$), в разделе «стояние» — $0,71 \pm 0,85$ и $0,49 \pm 0,90$ ($p < 0,0001$), «сон» — $0,71 \pm 0,85$ и $0,45 \pm 0,63$ ($p=0,0340$), «путешествия» — $0,90 \pm 0,88$ и $0,55 \pm 0,84$ ($p=0,0039$). Общее число пациентов с улучшением состояния (оценка 4 и 5 по 5-балльной шкале Ликерта) не различалось и достигло в группе пелубипрофена 85,4%, ацеклофенака — 80,4% ($p=0,344$). Суммарное число НЯ было несколько ниже в группе нового препарата (28,57%) в сравнении с контролем (28,46%; $p=0,9843$).



Эффективность и безопасность пелубипрофена 90 мг/сут и ацеклофенака 200 мг/сут при ОА в ходе 4-недельного РКИ (n=191) (адаптировано из [23])

Efficacy and safety of pelubipirofen 90 mg/day and aceclofenac 200 mg/day in osteoarthritis in a 4-week RCT (n=191) (adapted from [23])

В ходе второго 4-недельного РКИ, проведенного J. Shin и соавт. [23], пелубипрофен в дозе 30 мг 3 раза в сутки и ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки были назначены 191 пациенту с ОА, испытывавшему умеренную/выраженную суставную боль. К концу периода наблюдения интенсивность болевых ощущений (по 100-миллиметровой ВАШ) в группе пелубипрофена снизилась с $57,9 \pm 11,9$ до $35,9 \pm 18,8$ мм, в группе ацеклофенака — с $56,3 \pm 11,9$ до $34,4 \pm 18,3$ мм (различия статистически незначимы; см. рисунок). Пелубипрофен не уступал ацеклофенаку и в динамике индекса WOMAC: боль -2,2 и -3,1; функция -8,3 и -10,2, скованность -1,2 и -1,3 (различия статистически незначимы). Число пациентов с хорошим и отличным результатом терапии (по шкале Ликерта) составило 71,3 и 73,3% ($p=0,772$). Потребность в дополнительном анальгетике (парацетамол) на 4-й неделе терапии составила $3,9 \pm 2,9$ и $4,3 \pm 3,2$ таблетки в неделю ($p=0,673$).

Но при этом общее число НЯ в группе нового препарата оказалось существенно меньше, более чем в 2 раза: 11 и 27% соответственно ($p=0,005$); это касалось, в первую очередь, осложнений со стороны ЖКТ, частота которых составила 3 и 11% соответственно ($p=0,048$; см. рисунок).

Еще одно исследование, выполненное I. Choi и соавт. [24], предусматривало сравнение пелубипрофена и целекоксиба. Последний, как известно, общепризнанно считается НПВП с наилучшим суммарным профилем ЖКТ- и кардиоваскулярной безопасности. В ходе этого 6-недельного РКИ пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки и целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки были назначены 145 пациентам с РА, испытывающим умеренную/сильную боль. Все пациенты, помимо назначенных НПВП, также получали стабильную базисную терапию метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином и лефлуномидом; 66% — низкие дозы глюкокортикоидов. Динамика боли по ВАШ при использовании этих препаратов составила $26,2 \pm 19,5$ и $21,2 \pm 20,8$ мм соответственно (различия были статистически незначимы). Аналогичный результат был отмечен в отношении снижения выраженности нарушений функции (индекс HAQ): $0,2 \pm 0,5$ и $0,2 \pm 0,5$ соответственно. Потребность в дополнительном анальгетике (парацетамол) к 6-й неделе терапии составила $1,6 \pm 3,1$ и $1,5 \pm 3,6$ таблетки в сутки (различия статистически незначимы). Общее число НЯ в обеих группах не различалось, составив 50,6 и 36,8% соответственно ($p=0,09$).

Таким образом, новый представитель семейства производных 2-арилпропионовой кислоты — пелубипрофен — не уступает по своей эффективности и переносимости при лечении НБС, ОА и РА популярным НПВП с наилучшим сочетанием хорошего лечебного действия и благоприятного профиля безопасности — ацеклофенаку и целекоксибу. Хотя данные по клиническому применению пелубипрофена ограничены, тем не менее результаты РКИ свидетельствуют о серьезных перспективах нового представителя группы НПВП для контроля боли при скелетно-мышечных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN, editor. Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022.

2. Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician*. 2021 Jul 1;104(1):63-72.

3. Maharty DC, Hines SC, Brown RB. Chronic Low Back Pain in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2024 Mar;109(3):233-44.

4. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;(9):95-100.
[Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinions of experts about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data from epidemiological study CORONA-2). *Consilium medicum*. 2013;(9):95-100 (In Russ.).]
5. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-58. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
6. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Chronic Low Back Pain with and without Concomitant Osteoarthritis: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study of Patients in England. *Int J Clin Pract*. 2023 Nov 9;2023:5105810. doi: 10.1155/2023/5105810
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
[Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.).]
8. Van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17(1):66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
10. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831
11. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. *Русский медицинский журнал*. 2015;7(23):392-6.
[Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method of increasing their safety and ease of use. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2015;7(23):392-6 (In Russ.).]
12. Bülbül B, Kücüküzül I. Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 as a New Macromolecular Drug Target in the Prevention of Inflammation and Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(10):1205-22. doi: 10.2174/1871520619666190227174137
13. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055
14. Денисов ЛН, Сидельникова СМ, Павленко ТМ и др. Опыт клинического изучения брufen в ревматологической практике. В сб.: Результаты клинического изучения лекарственного препарата брufen. Москва; 1973. С. 27-3.
[Denisov LN, Sidelnikova SM, Pavlenko TM, et al. The experience of clinical study of brufen in rheumatology practice. In: The results of a clinical study of the drug brufen. Moscow; 1973. P. 27-32 (In Russ.).]
15. Moore AR, Derry S, Straube S, et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014 Jan;155(1):14-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.08.013. Epub 2013 Aug 19.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
18. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16894-3
19. Obeid S, Libby P, Husni E, et al. Cardiorenal risk of celecoxib compared with naproxen or ibuprofen in arthritis patients: insights from the PRECISION trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):611-21. doi: 10.1093/ehjcvp/pvac015
20. Shin JS, Baek SR, Sohn SI, et al. Anti-inflammatory effect of pelubipirofen, 2-[4-(oxocyclohexyldienemethyl)-phenyl]propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-κB inactivation. *J Cell Biochem*. 2011 Dec;112(12):3594-603. doi: 10.1002/jcb.23290
21. Pairet M, van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1998 Oct;47 Suppl 2:S93-101. doi: 10.1007/s000110050289
22. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, Shim DM. Comparison The Safety and The Efficacy between the Group of using Pelubipirofen Tab. and the Group of using Aceclofenac Tab. on Back Pain Patients — Multi Institution, Double Blind, Random Sample. *J Korean Soc Spine Surg*. 2012 Jun;19(2):38-46. doi: 10.4184/jkss.2012.19.2.38. Epub 2012 Jun 30 (In Korean).
23. Shin JY, Chang MJ, Kim MK, et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubipirofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: A double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. *PLoS One*. 2020 Sep 29;15(9):e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024
24. Choi IA, Baek HJ, Cho CS, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubipirofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 18;15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

04.11.2024 / 21.01.2025 / 22.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Акрихин». 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 Akrikhin. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Памяти Ольги Евгеньевны Зиновьевой

8 января 2025 г. на 61-м году жизни после продолжительной болезни скончалась известный отечественный невролог, электрофизиолог, доктор медицинских наук, профессор Ольга Евгеньевна Зиновьева.

Ольга Евгеньевна родилась 18 апреля 1963 г. в семье потомственных врачей. В 1986 г. с отличием окончила Первый Московский ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. И.М. Сеченова (в настоящее время — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Еще в студенческие годы Ольга Евгеньевна увлеклась неврологией, посещала научный студенческий кружок при кафедре нервных болезней и в 1986 г. после окончания института, поступила в клиническую ординатуру. Во время учебы в ординатуре Ольга Евгеньевна проявила свою активную жизненную позицию и лидерские качества: организовывала работу студентов младших курсов в домах престарелых, оказывала помощь пожилым людям, проводила социальные мероприятия. На протяжении нескольких лет была ответственной за научную часть праздника «Весна на Пироговской».

После окончания ординатуры Ольга Евгеньевна продолжила свою профессиональную деятельность на кафедре нервных болезней в должности старшего лаборанта. Первые годы работы в качестве невролога прошли в неврологическом отделении ГКБ №61 (в настоящее время — УКБ №4 Сеченовского Университета), в котором круглосуточно оказывалась экстренная неврологическая помощь. Работа с разнообразной неврологической патологией сформировала крепкую основу врачебного опыта и клинического мышления.

В 1992 г. О.Е. Зиновьева стала ассистентом кафедры и в 1994 г. под руководством профессора Ф.Е. Горбачевой защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Функциональное состояние периферического нейромоторного аппарата у больных сахарным диабетом». В эти годы Ольга Евгеньевна начала активно заниматься изучением инструментальных методов обследования периферической нервной системы, таких как стимуляционная и игольчатая электромиография. Выступления на конференциях и высокая публикационная активность принесли ей заслуженную известность в области нервно-мышечной патологии. В 2003 г. Ольге Евгеньевне присвоена должность доцента кафедры нервных болезней, а в 2005 г. она защитила докторскую диссертацию на тему «Клиническая характеристика, патогенез и лечение двигательных расстройств при диабетической невропатии» (консультант — академик Н.Н. Яхно). В ноябре 2010 г. Ольге Ев-



геньевне Зиновьевой присвоено звание профессора.

Отдельный этап профессиональной деятельности О.Е. Зиновьевой связан с детской неврологией. Длительное время она была куратором детского неврологического отделения Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Высокий профессионализм, терпение, доброта и позитивность принесли ей любовь и уважение маленьких пациентов и их родителей.

Долгое время Ольга Евгеньевна руководила студенческим научным кружком. Благодаря ее фундаменталь-

ным знаниям, опыту, энтузиазму, умению заинтересовать своей дисциплиной многие студенты, посещающие кружок, определили свой дальнейший выбор специальности. Под ее руководством было защищено семь кандидатских диссертаций. Профессор О.Е. Зиновьева — автор более 190 научных работ, в том числе монографии «Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме», а также соавтор двух учебно-методических пособий для студентов и двух пособий для врачей. В течение длительного времени Ольга Евгеньевна с учениками изучала проблемы алкоголь-индуцированного поражения периферических нервов и скелетных мышц. Провела анализ клинической картины, оценку нейрофизиологических, патоморфологических, а также гендерных особенностей данной патологии. В последние годы Ольга Евгеньевна активно занималась изучением поражения периферического нейромоторного аппарата при транзитетинном и AL-амилоидозе, васкулитах, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Профессор О.Е. Зиновьева состояла в Московском обществе неврологов, являлась членом Общества специалистов по нервно-мышечным заболеваниям, входила в редакционный совет «Российского неврологического журнала». Была награждена грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В коллективе Ольга Евгеньевна пользовалась бесспорным авторитетом, благодаря честному и добросовестному труду завоевав уважение среди коллег.

Светлая память об Ольге Евгеньевне как о высококвалифицированном враче и учителе, надежном товарище, хорошем человеке навсегда останется в наших сердцах.

Сотрудники кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова