

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, № **3**

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

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

ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,
перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2025;17(3):1–134.

Подписано в печать 18.06.2025.

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

Воскресенская О.Н., Кулеш А.А., Лебедева Н.В., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Перетечикова А.В., Колоколов О.В., Парфенов В.А.	
Неврологические маски постковидного синдрома	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

Кукушкина А.Д., Rogovskiy В.С., Поневежская Е.В., Лысогогорская Е.В., Бойко А.Н.	
Дополнительная терапия куркумином у пациентов с рассеянным склерозом при выявлении субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии: клинические результаты и данные исследования <i>in vitro</i>	11
Максимова М.Ю., Глазова М.А., Брутян А.Г., Дукуев У.Р., Беякова-Бодина А.И.	
Клинико-анамнестические характеристики пациентов с односторонними и двусторонними эпилептиформными разрядами височной локализации	19
Николаевская А.О., Тювина Н.А., Балабанова В.В., Василенко М.А.	
Взаимосвязь и взаимовлияние психического состояния и репродуктивной функции женщин с бесплодием, проходящих терапию методом экстракорпорального оплодотворения	26
Пилипович А.А., Воробьева О.В., Макаров С.А.	
Нарушение автономной регуляции кардиоваскулярной системы и другие немоторные проявления болезни Паркинсона	33
Сулейманова М.Р., Данилова Т.В., Хасанова Д.Р.	
Эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с легким неврологическим дефицитом	41
Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ваганова Ю.С., Ковальчук Н.А., Тринитатский Ю.В., Хайбуллина Д.Х., Байдина Т.В., Спирин Н.Н., Цукурова Л.А., Вольная Е.Д., Кошелева А.П., Соколова И.А., Ляхова Е.А.	
Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД	49
Анисимов К.В., Горст Н.Х., Бердалин А.Б., Костин А.В., Журавлев К.Н., Скрыпник Д.В., Шамалов Н.А.	
Определение прогноза заболевания у пациентов с ишемическим инсультом после успешной тромбэкстракции: клинические, нейрорадиологические и перипроцедурные предикторы	60

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

Таптахов А.А., Николаева Т.Я., Горохова Н.Ю., Оконешникова Л.Т., Блахова А.Н., Конникова Э.Э.	
Рассеянный склероз, ассоциированный с адалимумабом: клиническое наблюдение и систематический обзор	70
Парфенов В.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Гринюк В.В., Захаров В.В., Шевцова К.В.	
Умеренные когнитивные нарушения вследствие цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера	77
Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А.	
Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии	84

О Б З О Р Ы

Бойко А.Н., Симанив Т.О., Прокопьева Т.А., Петров С.В., Мельников М.В.	
Замена окрелизумаба на офатумумаб: основные возможные причины по данным повседневной клинической практики	92
Залялова З.А., Катунина Е.А., Похабов Д.В.	
Болезнь Паркинсона и мигрень	98
Медведев В.Э.	
Структурные и функциональные изменения головного мозга при дисморфическом расстройстве по данным нейровизуализации	104
Николенко В.Н., Оганесян М.В., Уразметова К.И., Ризаева Н.А., Санькова М.В., Моисеева А.В., Моисеенко А.А., Беличенко А.А., Никитина А.Т., Гридин Л.А.	
Строение субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны как менингеального селективного барьера и иммунологического регулятора	112
Парфенов В.А., Силина Е.В.	
Когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией)	120
Пизова Н.В., Пизов А.В.	
Ишемический инсульт у женщин	127

LECTURE

<i>Voskresenskaya O.N., Kulesh A.A., Lebedeva N.V., Lokshina A.B., Grishina D.A., Peretechikova A.V., Kolokolov O.V., Parfenov V.A.</i>	
Neurological masks of post-COVID syndrome	4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Kukushkina A.D., Rogovskii V.S., Ponevezhskaia E.V., Lysogorskaia E.V., Boyko A.N.</i>	
Curcumin as add-on therapy in patients with multiple sclerosis showing a suboptimal response to first-line disease-modifying therapies: clinical outcomes and <i>in vitro</i> data	11
<i>Maksimova M.Yu., Glazova M.A., Broutian A.G., Dukuev U.R., Belyakova-Bodina A.I.</i>	
Clinical and anamnestic characteristics of patients with unilateral and bilateral epileptiform discharges of temporal localization	19
<i>Nikolaevskaya A.O., Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Vasilenko M.A.</i>	
Interrelation and mutual influence of mental health and reproductive function in women with infertility undergoing <i>in vitro</i> fertilization therapy	26
<i>Pilipovich A.A., Vorob'eva O.V., Makarov S.A.</i>	
Autonomic cardiovascular dysregulation and other non-motor manifestations of Parkinson's disease	33
<i>Suleymanova M.R., Danilova T.V., Khasanova D.R.</i>	
Efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke and mild neurological deficit	41
<i>Tabeeva G.R., Amelin A.V., Vaganova Yu.S., Kovalchuk N.A., Trinitatskiy Yu.V., Khaibullina D.Kh., Baydina T.V., Spirin N.N., Tsukurova L.A., Volnaya E.D., Kosheleva A.P., Sokolova I.A., Lyakhova E.A.</i>	
Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial	49
<i>Anisimov K.V., Gorst N.Kh., Berdalin A.B., Kostin A.V., Zhuravlev K.N., Skrypnik D.V., Shamalov N.A.</i>	
Predicting clinical outcomes in patients with ischemic stroke following successful thrombectomy: clinical, neuroradiological, and periprocedural predictors	60

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Gorokhova N.Yu., Okoneshnikova L.T., Ylakhova A.N., Konnikova E.E.</i>	
Multiple sclerosis associated with adalimumab: a case report and systematic review	70
<i>Parfenov V.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Shevtsova K.V.</i>	
Mild cognitive impairment due to cerebrovascular disease and Alzheimer's disease	77
<i>Grishina D.A., Lokshina A.B., Metelkina E.A.</i>	
Opportunities for differential diagnosis of vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease at the predementia stage	84

REVIEWS

<i>Boyko A.N., Simaniv T.O., Prokopyeva T.A., Petrov S.V., Melnikov M.V.</i>	
Switching from ocrelizumab to ofatumumab: key potential reasons based on real-world clinical practice	92
<i>Zalyalova Z.A., Katunina E.A., Pokhabov D.V.</i>	
Parkinson's disease and migraine	98
<i>Medvedev V.E.</i>	
Structural and functional brain changes in body dysmorphic disorder according to neuroimaging data.	104
<i>Nikolenko V.N., Oganesyan M.V., Urazmetova K.I., Rizaeva N.A., Sankova M.V., Moiseeva A.V., Moiseenko A.A., Belichenko A.A., Nikitina A.T., Gridin L.A.</i>	
Structure of the subarachnoid lymphatic-like membrane as a meningeal selective barrier and immunological regulator	112
<i>Parfenov V.A., Silina E.V.</i>	
Cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy)	120
<i>Pizova N.V., Pizov A.V.</i>	
Ischemic stroke in women	127

Неврологические маски постковидного синдрома



Воскресенская О.Н.¹, Кулеш А.А.², Лебедева Н.В.¹, Локшина А.Б.¹,
Гришина Д.А.¹, Перетечикова А.В.¹, Колоколов О.В.³, Парфенов В.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия; ²кафедра интегративной медицины ФГБОУ ВО

«Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³кафедра неврологии им. К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 614990, Пермь,
ул. Петропавловская, 26; ³Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Постковидный синдром (ПКС) представляет собой совокупность признаков и симптомов, которые развиваются во время или после коронавирусной инфекции, продолжаются более 12 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В качестве неврологических проявлений ПКС наблюдаются когнитивные нарушения (КН), головокружение, головные и скелетно-мышечные боли. Под маской неврологических проявлений ПКС могут протекать нейродегенеративные заболевания с КН, персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ), хроническая мигрень (ХМ), хроническая неспецифическая боль в спине. Представлены наблюдения пациентов с болезнью Альцгеймера, PPPG, ХМ и лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ), хронической скелетно-мышечной болью (ХСМБ). Пациенты длительно наблюдались с диагнозом ПКС, не получая эффективной терапии основного заболевания. Лечение PPPG, ХМ и ЛИГБ, ХСМБ привело к регрессу симптомов, быстрому улучшению состояния пациентов. Длительное сохранение КН, головокружения, хронических болевых синдромов требует тщательного обследования пациентов для выявления других заболеваний, скрывающихся под маской ПКС. Ранняя диагностика и эффективное лечение этих заболеваний позволяют существенно помочь многим пациентам, которые длительно и без эффекта получают лечение по поводу ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; головная боль; головокружение; персистирующее постурально-перцептивное головокружение; хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; хроническая неспецифическая боль в спине.

Контакты: Ольга Николаевна Воскресенская; voskresenskaya_o_n@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Воскресенская ОН, Кулеш АА, Лебедева НВ, Локшина АБ, Гришина ДА, Перетечикова АВ, Колоколов ОВ, Парфенов ВА. Неврологические маски постковидного синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):4–10.
DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-4-10

Neurological masks of post-COVID syndrome

Voskresenskaya O.N.¹, Kulesh A.A.², Lebedeva N.V.¹, Lokshina A.B.¹,
Grishina D.A.¹, Peretechikova A.V.¹, Kolokolov O.V.³, Parfenov V.A.¹

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Department of Integrative Medicine, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ³K.N. Tretyakov Department of Neurology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ³112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Post-COVID syndrome (PCS) refers to a constellation of signs and symptoms that develop during or after a coronavirus infection, persist for more than 12 weeks, and cannot be explained by an alternative diagnosis. Neurological manifestations of PCS may include cognitive impairment (CI), dizziness, headaches, and musculoskeletal pain. However, several neurological conditions can mimic PCS, including neurodegenerative diseases with CI, persistent postural-perceptual dizziness (PPPD), chronic migraine (CM), and chronic non-specific back pain. This article presents case reports of patients with Alzheimer's disease, PPPD, CM, medication-overuse headache (MOH), and chronic musculoskeletal pain (CMSP), who were misdiagnosed with PCS and did not receive effective treatment for their underlying conditions. Targeted therapy for PPPD, CM, MOH, and CMSP led to regression of symptoms and rapid improvement in the patients' condition. The persistence of cognitive dysfunction, dizziness, and chronic pain syndromes warrants thorough evaluation to identify alternative diagnoses that may be masked by PCS. Early diagnosis and appropriate treatment of these conditions can significantly improve outcomes for many patients who otherwise receive prolonged and ineffective treatment for PCS.

Keywords: post-COVID syndrome; cognitive impairment; Alzheimer's disease; headache; dizziness; persistent postural-perceptual dizziness; chronic migraine; medication-overuse headache; chronic non-specific back pain.

Contact: Olga Nikolaevna Voskresenskaya; voskresenskaya_o_n@staff.sechenov.ru

For reference: Voskresenskaya ON, Kulesh AA, Lebedeva NV, Lokshina AB, Grishina DA, Peretechikova AV, Kolokolov OV, Parfenov VA. Neurological masks of post-COVID syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-4-10

В период пандемии COVID-19 были описаны различные неврологические заболевания, развитие которых ассоциировалось с коронавирусной инфекцией (КИ) SARS-CoV-2: энцефалит, церебральный венозный тромбоз, аутоиммунное поражение головного и спинного мозга, синдром обратимой энцефалопатии, синдром Гийена–Барре, краниальная невропатия и др. [1, 2]. В период и после пандемии за консультацией к неврологу часто обращаются пациенты, которые связывают свои жалобы и расстройства с перенесенной КИ [2, 3]. Длительное сохранение этих жалоб и расстройств расценивается врачами как постковидный синдром (ПКС). В соответствии с определением Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2021 г., ПКС представляет собой совокупность признаков и симптомов, которые развиваются во время или после инфекции, продолжают более 12 нед и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В числе неврологических проявлений выделяют когнитивные расстройства («ментальный туман»), головокружение, головные и скелетно-мышечные боли, эмоциональные расстройства (тревога и депрессия) [4, 5]. Возможность сохранения этих расстройств в течение нескольких лет вызывает большие сомнения, как и наличие у данного синдрома патогенетической идентичности [6]. Неврологические жалобы и нарушения у пациента, перенесшего КИ, часто вызваны развитием или обострением сочетанного заболевания [2].

Под маской ПКС могут протекать нейродегенеративные заболевания, проявляющиеся когнитивными нарушениями (КН), хронические формы головокружения, боли в спине и головной боли (ГБ). Ранняя диагностика и эффективное лечение этих заболеваний позволяют существенно помочь многим пациентам, которые длительно и без эффекта получают лечение по поводу ПКС.

Когнитивные нарушения

Под маской ПКС может протекать болезнь Альцгеймера (БА), которая редко диагностируется в нашей стране, что отражает следующее наблюдение.

Пациентка К., 68 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова УКБ №3 Сеченовского Университета в октябре 2024 г. в сопровождении дочери с жалобами на снижение памяти на текущие и недавние события, трудности при ориентировке в малознакомой местности, затруднения при расчетах. В ноябре 2021 г. пациентка перенесла КИ. Отмечала выраженную общую слабость, ГБ, температура тела повышалась до 38 °С. Лечилась дома, проводилась симптоматическая терапия. Позже стала отмечать снижение памяти на текущие и недавние события, повышенную утомляемость при умственной работе. Пациентка стала забывать договоренности, названия лекарственных препаратов. Обра-

тилась в поликлинику по месту жительства. Поставлен диагноз: «Постковидный синдром. Хроническая ишемия головного мозга». Были назначены курсы ноотропных и вазоактивных препаратов, однако нарушения памяти продолжали прогрессировать и стали затруднять профессиональную деятельность, пациентка была вынуждена сменить работу с понижением в должности.

В течение 10 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД) до 150–160/100 мм рт. ст. На фоне приема лозартана 50 мг/сут АД — в пределах нормы. Вредные привычки отрицает. Пациентка имеет высшее образование, по профессии — врач-педиатр, в настоящее время продолжает работать, однако из-за снижения памяти перешла с должности участкового врача на должность специалиста, участвующего в профилактических осмотрах в школах. Разведена, живет одна. Водит автомобиль (ездит только по хорошо знакомому маршруту на работу), полностью себя обслуживает. У мамы пациентки с 60 лет отмечались выраженные КН. При обследовании АД — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 62 в минуту, частота дыхательных движений — 16 в минуту.

В неврологическом статусе выявлены в легкой степени рефлексы орального автоматизма (оживлен хоботковый рефлекс). По Краткой шкале оценки психического статуса — 24 из 30 баллов. Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр (часть А) — 75 с (норма до 60 с), тест соединения цифр и букв (часть В) — 140 с (норма до 90 с), что выходит за допустимые для возраста нормативы. Тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — 8 слов (5 слов назвала самостоятельно, 3 — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 5 слов (самостоятельно назвала 3 слова, 2 слова — с подсказкой). Снижена эффективность семантических подсказок, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи снижена: тест на называние литеальных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала 13 слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Номинативная функция речи (называние предъявляемых предметов) не нарушена. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в виде упрощения программы. Умеренно нарушен конструктивный праксис (неправильно расположены стрелки на циферблате). Гнозис относительно сохранен. Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (15 баллов из 18 по результату Батарей тестов для оценки лобной дисфункции). Трактовка пословиц и поговорок правильная. Серийный счет умеренно нарушен. Пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (депрессия — 7 баллов, тревога — 8 баллов).

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования у пациентки выявляются выраженные рас-

стройства мнестических функций по «гиппокамальному типу» в сочетании с умеренными нарушениями управляющих лобных функций и нарушениями конструктивного праксиса. Степень когнитивного дефекта соответствует деменции легкой степени выраженности, так как вследствие КН пациентка была вынуждена перейти на другую работу с понижением в должности.

Дополнительные методы исследования: анализы крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровень фолиевой кислоты и витамина B_{12}) и мочи не выявили патологических изменений. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: признаки стенозирующего атеросклероза бифуркации левой общей сонной артерии и левой внутренней сонной артерии до 45%, бифуркации правой общей сонной артерии — 40%, правой внутренней сонной артерии — до 45%.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружена атрофия коры (2-я степень по шкале глобальной кортикальной атрофии), гиппокампы не изменены, церебральная микроангиопатия (2-я степень по шкале Fazekas).

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью электрохемилумinesцентного анализа (Elecsys β -Amyloid (1-42) CSFII, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, Elecsys Total-Tau CSF; Roche Diagnostics) на анализаторе cobase 601: снижение уровня $A\beta_{1-42}$ до 612,2 пг/мл (норма >1030 пг/мл), повышение уровня общего тау-протеина (tTau) — 1037,0 (норма ≤ 300 пг/мл) и фосфорилированного тау-протеина (pTau) — 104,6 (норма ≤ 27 пг/мл), отношение tTau/ $A\beta_{1-42}$ — 1,694 (норма $\leq 0,28$), отношение pTau/ $A\beta_{1-42}$ — 0,171 (норма $\leq 0,023$). Общий анализ ЦСЖ — без патологии. Заключение: изменения ЦСЖ характерны для БА.

Таким образом, у пациентки под маской ПКС протекала БА с поздним дебютом (стадия легкой деменции). Пациентке даны рекомендации по регулярной физической и умственной активности, разработана индивидуальная программа по когнитивному тренингу, к лечению добавлен донепезил (Алзепил) в дозе 10 мг/сут.

Диагноз БА основывается на типичной клинической картине, проявляющейся постепенным развитием и постоянным прогрессированием когнитивных и нервно-психических нарушений, и исключении других причин расстройств высших психических функций с использованием МРТ головного мозга и некоторых лабораторных анализов [7–9]. В настоящее время возможна точная прижизненная диагностика БА на разных стадиях на основании положительных биологических маркеров заболевания, отражающих патологическое образование бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге [8, 9], что отражено в представленном наблюдении. К сожалению, БА редко диагностируется, многие пациенты длительно наблюдаются с диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания и не получают необходимого лечения [10].

Ряд исследований указывают на связь между КИ и развитием БА [11]. В качестве возможных патогенетических механизмов обсуждаются повторная реактивация в мозге вируса простого герпеса 1-го типа, снижение концентрации мозгового нейротрофического фактора, эндотелиальная дисфункция, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление, оксидативный стресс,

гипоперфузия и повреждение белого вещества головного мозга [11–13]. Эти патологические изменения могут инициировать развитие или усилить проявления уже существующей БА.

Персистирующее постурально-перцептивное головокружение

Многие пациенты, перенесшие КИ, предъявляют жалобы на головокружение, которое часто расценивается как проявление ПКС. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) представляет собой наиболее частую причину хронического несистемного головокружения, для него существует эффективное лечение, но часто оно длительно не диагностируется [14], что отражает следующее наблюдение.

Пациентка М., 64 лет, обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в ноябре 2024 г. с жалобами на шаткость при ходьбе, усиливающуюся при выходе на улицу, страх падений, ощущение тумана в голове и снижение работоспособности. Пациентка замужем, имеет взрослого сына. Работала бухгалтером. Наследственность по неврологическим заболеваниям неотягощена. Длительное время страдает артериальной гипертензией, получает антигипертензивную терапию (Юперидо 100 мг), поддерживает АД на нормальном уровне. Вредные привычки отрицает. Со слов пациентки и по данным медицинской документации, в сентябре 2022 г. перенесла КИ. Лечилась дома, температура тела повышалась до 38,5 °C, беспокоили ГБ, общая слабость, получала симптоматическую терапию. После нормализации температуры, регресса ГБ стала ощущать «туман» в голове, несистемное головокружение в виде шаткости и качания при ходьбе, значительно усиливавшееся на улице. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства. Поставлен диагноз: «Постковидный синдром. Цереброваскулярное заболевание головного мозга». При компьютерной томографии (КТ) головного мозга не было выявлено патологических изменений. Получала пирацетам, холина альфосцерат, бетасистина дигидрохлорид, но эффекта не отмечала. В течение нескольких месяцев пациентка продолжала работу, но вследствие шаткости при ходьбе на улице она уволилась с работы, хотя ранее таких планов не строила и собиралась работать еще несколько лет.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Позиционные пробы и другие методы отоневрологического обследования — без патологии. Лабораторные обследования — без патологических изменений. МРТ головного мозга — церебральная микроангиопатия (1-я степень по шкале Fazekas). По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии обнаружены высокий уровень тревожности (11 баллов) при отсутствии депрессии (4 балла). Депрессии не обнаружено и по Шкале депрессии Бека (7 баллов).

Таким образом, у пациентки с легкой церебральной микроангиопатией установлены характерные проявления ПППГ на фоне повышенной тревожности. С пациенткой была проведена образовательная беседа, она информирована о причинах заболевания, его благоприятном прогнозе, отсутствии данных, свидетельствующих о поражении нервной системы КИ. Были назначены комплекс упражнений по вестибулярной реабилитации, эсциталопрам по 10 мг/сут. Через 1 мес у пациентки отмечено существенное улучшение состояния в виде ре-

гресса страха при выходе на улицу, улучшилось субъективное ощущение равновесия, пациентка стала чаще выходить из дома без сопровождения супруга. Через 3 мес пациентка отметила полный регресс неустойчивости, прошли страхи. Было рекомендовано продолжить прием эсциталопрама в течение еще 3 мес, продолжать вестибулярную гимнастику и пешие прогулки.

В клиническом наблюдении под маской ПКС и цереброваскулярного заболевания головного мозга выявлено ПППГ. Проведение образовательной программы, вестибулярная гимнастика, назначение антидепрессанта привели к полному регрессу симптомов. До обращения в КНБ пациентка длительно и без эффекта лечилась по поводу ПКС, была вынуждена уйти с работы.

ПППГ представляет собой функциональное расстройство, проявляющееся неустойчивостью или несистемным головокружением, длящимися 3 мес и более и усугубляющимися в вертикальном положении тела, при активных или пассивных движениях, а также при воздействии сложных зрительных стимулов. ПППГ является самой частой причиной хронического несистемного головокружения [15]. Диагноз ПППГ — клинический, инструментальное обследование направлено на исключение других возможных причин головокружения. При ПППГ большое значение имеют своевременная постановка диагноза, образовательная программа, назначение антидепрессантов при повышенной тревожности и/или депрессии [14, 16], что отражает представленное наблюдение. В период пандемии КИ наблюдалось увеличение числа случаев ПППГ, особенно среди пожилых пациентов. Вероятно, что в развитии ПППГ, как и других функциональных неврологических расстройств, могут иметь значение эмоциональные расстройства, ассоциированные с КИ. В качестве механизма обсуждается снижение активности лобной доли левого полушария головного мозга по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [17, 18].

Хроническая ежедневная головная боль

ГБ наблюдается у большинства пациентов при КИ, ее сохранение длительное время после перенесенного заболевания нередко расценивается как ПКС, однако под маской ПКС в таких случаях могут протекать первичные формы ГБ, такие как мигрень, головная боль напряжения (ГБН) и лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), что отражает следующее клиническое наблюдение.

Пациентка К., 25 лет, госпитализирована в КНБ им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в сентябре 2022 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания, кратковременной памяти, ГБ. Первый вид ГБ (мигрень без ауры) пациентка описывала как интенсивную, 8–9 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), пульсирующего характера, одностороннюю, с локализацией в правой височной области, сопровождающуюся тошнотой, фото- и фонофобией, со средней частотой приступов 4 раза в неделю. Также пациентку беспокоила ежедневная ГБ по типу «обруча на голове» (3–4 балла по ВАШ).

Пациентка после окончания школы поступила в медицинский институт. Замужем, имеет одного ребенка. Наслед-

ственность по неврологическим заболеваниям неотягощена. Страдает хроническим пиелонефритом. Вредные привычки: курение (2–4 сигареты в день). Травм и операций не было. Отмечались редкие (1–2 раза в год) приступы ГБ, расцененные врачами как мигрень без ауры, хорошо купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Со слов пациентки и по данным предоставленной медицинской документации, в ноябре 2020 г. перенесла новую КИ. Во время болезни отмечались выраженная общая слабость, повышение температуры тела в течение 4 дней до фебрильных значений, высокоинтенсивная ГБ по типу «шлема, обруча», кашель, потеря обоняния. Пациентка лечилась на дому, КТ органов грудной клетки не выполнялась, получала симптоматическую терапию. После выздоровления и возвращения к учебе у пациентки сохранялись общая слабость и быстрая утомляемость, также она отметила возникшие проблемы с концентрацией внимания, нарушение памяти в виде трудности при запоминании новой информации, приступы мигрени участились до 4 в неделю. Из-за учащения приступов ГБ пациентка была вынуждена потреблять большое количество обезболивающих препаратов (ибупрофен 400 мг, около 20 таблеток в месяц). С вышеописанными жалобами обратилась к неврологу по месту жительства, где был установлен диагноз: «Мигрень без ауры, обострение. Постковидный синдром». Проводилась терапия Танаканом, Адаптолом, Нейробионом в течение 2 мес, без эффекта. Весной 2022 г. самочувствие пациентки ухудшилось на фоне повышенных нагрузок в университете, помимо приступов мигренозной ГБ появилась низкоинтенсивная (3–4 балла по ВАШ), практически ежедневная ГБ давящего характера, сохранялись повышенная утомляемость, нарушение памяти и концентрации внимания, в связи с чем пациентка обратилась в КНБ. При поступлении очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Общий и биохимический анализ крови — без патологических изменений. Данные МРТ головного мозга, ЭЭГ — без патологии.

Шкала депрессии Бека — 10 баллов, Шкала тревоги Спилбергера—Ханина: реактивная тревога — 38 баллов, личностная тревога — 44 балла, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) — 28 баллов. В тесте концентрации внимания Мюнстерберга — 13 баллов, по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) — 69 баллов. По Опроснику для центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory, CSI-20) — 46 баллов. На основании жалоб, анамнеза, неврологического статуса, нейропсихологического обследования, лабораторных и инструментальных обследований пациентке был установлен диагноз: «Хроническая мигрень без ауры. Лекарственно-индуцированная головная боль. Астенический синдром. Тревожные нарушения».

В качестве лечения ЛИГБ была рекомендована отмена употребления анальгетиков, проведена терапия дексаметазоном внутривенно в течение 7 дней. В качестве профилактической терапии хронической мигрени пациентке был назначен препарат топирамат 25 мг с последующим увеличением дозы до 100 мг/сут. Проведены сеансы когнитивно-поведенческой терапии, даны рекомендации по когнитивному тренингу. Через 3 мес после начала терапии пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, приступы мигрени уменьшились до 1–2 раз в месяц, они снимаются приемом 400 мг ибупрофена, топирамат был отменен. Нормализовались память и концентрация внимания, пациентка продолжает учебу.

В данном наблюдении под маской ПКС протекали мигрень и ЛИГБ, выявление и лечение которых привели к улучшению состояния пациентки. ГБ в период COVID-19 может быть проявлением как основного заболевания, так и существующей ранее первичной ГБ, например мигрени или ГБН [19]. ГБ представляет собой второй по частоте симптом в остром периоде COVID-19, она часто сохраняется длительное время, поэтому расценивается и как характерное проявление ПКС; отмечается возможность развития хронической ежедневной ГБ у пациентов, которые ранее не страдали первичной ГБ [20]. У пациентов с мигренью, перенесших COVID-19, особенно женщин, чаще отмечается сохранение ГБ, чем у пациентов без мигрени [21]. Длительное сохранение ГБ может быть фактором хронического течения мигрени, увеличения приема анальгетиков и развития на этом фоне ЛИГБ, что отмечалось у нашей пациентки. Хроническое течение мигрени после перенесенного COVID-19 отмечают и другие авторы [22]. До пандемии КИ многие пациенты с хронической ежедневной ГБ имели ошибочные диагнозы дисциркуляторной энцефалопатии, синдрома вегетативной дистонии, остеохондроза шейного отдела позвоночника; в настоящее время у многих пациентов с хронической мигренью в качестве ошибочного диагноза предполагается ПКС, при этом пациенты не получают эффективного лечения ни хронической мигрени, ни ЛИГБ [23].

Боль в спине

КИ ассоциируется с повышенным риском развития боли в спине и ее более высокой интенсивностью, что может быть следствием снижения регулярной физической активности, прекращения пеших прогулок, увеличения статических нагрузок, сидячего образа жизни [24]. Многие пациенты связывают боль в шее и спине с перенесенной КИ, однако обследование этих пациентов обычно выявляет неспецифическую (скелетно-мышечную) боль, что отражает следующее клиническое наблюдение.

Пациентка М., 58 лет, госпитализирована в КНБ им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета в мае 2024 г. При обращении пациентка предъявляла жалобы на боль во всех отделах спины, иногда с иррадиацией в левую ногу до 5 баллов по ВАШ, быструю утомляемость. Наследственность по неврологическим заболеваниям неотягощена. Имеет одного ребенка. Работает воспитателем в детском саду. Хронические заболевания: артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии. Вредные привычки отрицает. Со слов пациентки и по данным предоставленной медицинской документации, в ноябре 2022 г. перенесла новую КИ. Во время болезни отмечала следующие симптомы: повышение температуры тела до фебрильных значений, выраженную общую слабость, диффузную боль в мышцах, снижение обоняния и вкуса, диарею, ноющую боль в пояснице. Пациентка лечилась на дому, КТ органов грудной клетки не выполнялась, получала симптоматическую терапию. Пациентка сообщила, что после выздоровления и возвращения к работе она отметила постоянную боль в поясничном, затем в шейном и грудном отделах позвоночника, которая усиливалась к концу дня и периодически распространялась в левую ногу. Прием НПВП и миорелаксантов давал кратковременный положительный эффект. С вышеописанными жалобами паци-

ентка обращалась к неврологам по месту жительства, специалисты предполагали связь распространенного болевого синдрома с перенесенным COVID-19, поэтому был поставлен диагноз: «Постковидный синдром. Цервикалгия. Торакалгия. Люмбагия». Лечение витаминами, Берлитионом, НПВП — без существенного эффекта. Ухудшение самочувствия пациентка отметила осенью 2023 г., когда амбулаторно выполнила МРТ всех отделов позвоночника и при исследовании пояснично-крестцового позвоночника у нее была выявлена грыжа диска L_{IV-V} размером 6 мм, протрузия L_V—S_I до 4 мм.

При поступлении в КНБ не выявлено очаговых неврологических нарушений. Не обнаружено ограничений объема движений в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника. Отмечены асимметрия ягодичных складок, болезненность при пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения (КПС) и грушевидной мышцы слева, болезненность при пальпации мышц шеи и плечевого пояса, положительная проба Патрика и проба на distraction КПС слева. Симптомы натяжения нервных корешков отрицательные, рефлексы сохранены.

Общий и биохимический анализ крови — без патологических изменений. Электронейромиография левого малоберцового нерва: проведение по двигательным волокнам в дистальных отделах, проведение по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуд М- и S-ответов — в пределах нормы. КТ органов грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Оценка по Шкале депрессии Бека — 6 баллов. По Шкале тревоги Спилберга—Ханина: реактивная тревога — 38 баллов, личностная тревога — 43 балла. По шкале MFI-20 — 44 балла, по шкале CSI-20 — 34 балла. На основании жалоб, анамнеза, неврологического статуса, нейропсихологического обследования, лабораторных и инструментальных исследований пациентке был установлен диагноз: «Хроническая неспецифическая скелетно-мышечная боль: люмбаишиалгия, обусловленная дисфункцией левого КПС и синдромом грушевидной мышцы; цервикалгия, обусловленная миофасциальным синдромом. Астенический синдром. Тревожные нарушения». С пациенткой была проведена образовательная беседа о причинах боли, их благоприятном прогнозе, целесообразности регулярных лечебных упражнений. Она была консультирована специалистом по кинезиотерапии, подобран комплекс лечебных упражнений, даны рекомендации по эргономике. Пациентке дважды проведены лечебные инъекции с дексаметазоном 8 мг и новокаином 0,5% — 10 мл в проекцию КПС и грушевидной мышцы слева; использовался тизанидин 4 мг на ночь. Через 10 дней боль в спине и ноге полностью прошла. Пациентка стала регулярно использовать лечебные упражнения, соблюдать рекомендации по двигательному режиму во время рабочего дня.

В данном наблюдении под маской ПКС протекала скелетно-мышечная боль, вызванная патологией КПС. Ее выявление и лечение привели к улучшению состояния пациентки. Поражение КПС является частой причиной хронической боли в спине и ноге, в лечении которой эффективны комплексные мероприятия, включающие обезболивание, лечебные упражнения, образовательные программы и психологические методы терапии [25]. Пациентам с хронической болью в спине часто устанавливаются ошибочные диагнозы, а в лечении используются пассивные методы терапии. В таких случаях комплексный подход к лечению, включающий образовательные беседы, кинезиотерапию, нейропсихиатрию, психосоматику. 2025;17(3):4–10

зиотерапию и фармакотерапию, позволяет добиться быстрого положительного эффекта [26], что отражает представленное наблюдение.

Заключение

За диагнозом ПКС в неврологической практике нередко скрываются БА, ПППГ, мигрень, ЛИГБ, а также не-

специфическая (скелетно-мышечная) боль в спине. Диагностика данных заболеваний остается преимущественно клинической, все они имеют четкие, легко применимые в клинической практике диагностические критерии. Выявление и эффективное лечение заболеваний, протекающих под маской ПКС, представляет собой актуальное направление современной неврологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Sep;92(9):932-41. doi: 10.1136/jnnp-2021-326405. Epub 2021 Jun 3.
- Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 [Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russ.)].
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18 Last updated: 25 January 2024. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 17;13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890
- Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;77(2):72-83. doi: 10.1111/pcn.13481. Epub 2022 Oct 17.
- Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000006088
- 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..
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27.
- 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 AY. 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.)].
- Rudnicka-Drozak E, Drozak P, Mizerski G, et al. Links between COVID-19 and Alzheimer's Disease-What Do We Already Know? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 25;20(3):2146. doi: 10.3390/ijerph20032146
- Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. 2021 Feb 27;11(3):305. doi: 10.3390/brain-sci11030305
- Itzhaki RF. COVID-19 and Alzheimer's Disease: What Is the Connection? *J Alzheimers Dis*. 2023;91(4):1273-6. doi: 10.3233/JAD-220955
- Замерград МВ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Функциональное головокружение: от диагностических критериев к клиническим портретам и терапии. Согласованное мнение экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13 [Zamergrad MV, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Functional dizziness: from diagnostic criteria to clinical profiles and therapy. Expert consensus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-4-13 (In Russ.)].
- Staab JP. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: Review and Update on Key Mechanisms of the Most Common Functional Neuro-otologic Disorder. *Neurol Clin*. 2023 Nov;41(4):647-64. doi: 10.1016/j.ncl.2023.04.003. Epub 2023 Jun 1.
- Webster KE, Harrington-Benton NA, Judd O, et al. Pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 9;3(3):CD015188. doi: 10.1002/14651858.CD015188.pub2
- Li C, Guo D, Ma X, et al. The Impact of Coronavirus Disease 2019 Epidemic on Dizziness/Vertigo Outpatients in a Neurological Clinic in China. *Front Neurol*. 2021 Apr 29;12:663173. doi: 10.3389/fneur.2021.663173
- Li C, Guo D, Liu S, et al. COVID-19 pandemic impacts on the elderly: the relationship between PPPD and prefrontal alpha rhythm. *Int J Neurosci*. 2024 Apr;134(4):341-6. doi: 10.1080/00207454.2022.2102978. Epub 2022 Oct 28.
- Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain*. 2022 Aug 1;23(1):93. doi: 10.1186/s10194-022-01450-8
- Brauer T, Paika S, Kotwani R, Khanna D. Neurological Complications of COVID-19 Infection: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jul 23;16(7):e65192. doi: 10.7759/cureus.65192
- Al-Hassany L, MaassenVan Den Brink A, Kurth T. Sex-related differences in the association between migraine, COVID-19, and long COVID: a population-based cohort. *Front Neurol*. 2025 Mar 21;16:1547893. doi: 10.3389/fneur.2025.1547893
- Magdy R, Elmazny A, Soliman SH, et al. Post-COVID-19 neuropsychiatric manifestations among COVID-19 survivors suffering from migraine: a case-control study. *J Headache Pain*. 2022 Aug 12;23(1):101. doi: 10.1186/s10194-022-01468-y
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):31-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1S):31-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37 (In Russ.)].

24. Papalia GF, Petrucci G, Russo F, et al. COVID-19 Pandemic Increases the Impact of Low Back Pain: A Systematic Review and Metanalysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 11;19(8):4599. doi: 10.3390/ijerph19084599

25. Парфенов ВА, Головачева ВА, Исайкин АИ и др. Лечение хронической неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3S):1-16.

doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Isaikin AI, et al. Treatment of chronic non-specific (musculoskeletal) back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3S):1-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 (In Russ.)].

26. Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении

пациентов и вопросы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR. Chronic musculoskeletal low back pain: mistakes in patient management and optimization issues. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.03.2025 / 26.05.2025 / 27.05.2025

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.

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

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

Лебедева Н.В. <https://orcid.org/0009-0002-5920-7623>

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

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

Перетечикова А.В. <https://orcid.org/0009-0009-9984-2147>

Колоколов О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

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

Дополнительная терапия куркумином у пациентов с рассеянным склерозом при выявлении субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии: клинические результаты и данные исследования *in vitro*



Кукушкина А.Д.^{1,2,3}, Роговский В.С.^{2,4}, Поневежская Е.В.³, Лысогорская Е.В.³, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и ⁴кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейрои иммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
^{1,4}Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

В последние десятилетия патогенетическая терапия рассеянного склероза (РС) достигла прогресса благодаря препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС), которые делятся в зависимости от эффективности на препараты первой и второй линии и имеют разный профиль безопасности. В качестве добавочной (add-on) терапии рассматривается куркумин в связи с его потенциальной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Цель исследования — оценить влияние куркумина в мицеллярной форме на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РС, принимающих терапию интерферонами (ИФН), а также оценить влияние данного полифенола *in vitro* на цитокиновую продукцию макрофагами (МФ) и мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК).

Материал и методы. В результате рандомизации пациенты с РС ($n=60$) с субоптимальным ответом на терапию ИФН β были разделены на две группы, одна из которых получала добавочную терапию мицеллярным куркумином на протяжении 6 мес (группа ИФН-К). До и после исследования оценивались клинические (обострения, рентгенологическая активность по данным МРТ, балл по шкале EDSS, хроническая утомляемость по шкале MFIS, качество жизни по шкале SF-36) и иммунологические (уровень интерлейкина 6 — ИЛ6 — и ИФН γ) показатели. Также оценивалось влияние куркумина на цитокиновую продукцию МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров.

Результаты. В группе ИФН-К через 6 мес отмечено снижение доли пациентов с обострениями ($p=0,007$), снижение доли пациентов с новыми/увеличивающимися очагами на МРТ в T2-режиме ($p=0,003$), а также стабилизация балла EDSS ($p=0,2$), в отличие от контрольной группы, где отмечено повышение уровня инвалидизации ($p=0,03$). Кроме того, отношение рисков наступления обострения в группе пациентов, получавших добавочную терапию куркумином, по сравнению с контрольной группой составило 0,2 (95% ДИ 0,09–0,89; $p=0,03$). Также в данной группе отмечено положительное влияние на хроническую утомляемость ($p=0,002$) и качество жизни пациентов с РС ($p=0,008$ для физического и $p=0,03$ для психологического компонента). За время наблюдения нежелательных явлений выявлено не было. После обогащения диеты был выявлен более низкий уровень ИФН γ в плазме крови пациентов, получавших куркумин ($p=0,02$). По результатам исследований *in vitro* обнаружена некоторая стимулирующая способность куркумина в отношении ИЛ10 и ингибирующая способность в отношении ИЛ6 и ИФН γ .

Заключение. На основании полученных результатов пилотного исследования представляется возможным рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем безопасности, как потенциальный дополнительный метод усиления противовоспалительного эффекта ИФН β у пациентов с РС при выявлении субоптимального ответа.

Ключевые слова: рассеянный склероз; интерфероны β ; добавочная терапия; полифенолы; куркумин.

Контакты: Анна Дмитриевна Кукушкина; dr_kukushanna@mail.ru

Для ссылки: Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ, Лысогорская ЕВ, Бойко АН. Дополнительная терапия куркумином у пациентов с рассеянным склерозом при выявлении субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии: клинические результаты и данные исследования *in vitro*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-11-18

Curcumin as add-on therapy in patients with multiple sclerosis showing a suboptimal response to first-line disease-modifying therapies: clinical outcomes and *in vitro* data

Kukushkina A.D.^{1,2,3}, Rogovskii V.S.^{2,4}, Ponevezhskaia E.V.³, Lysogorskaia E.V.³, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics and ⁴Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow
^{1,4}1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³14, Mozhaiskoe Sh., Moscow 121374, Russia

In recent decades, pathogenetic therapy of multiple sclerosis (MS) has advanced significantly due to the development of disease-modifying therapies (DMTs), which are classified into first- and second-line drugs based on their efficacy and safety profiles. Curcumin is being considered as an add-on therapy due to its potential efficacy and favorable safety profile.

Objective: to evaluate the effect of micellar curcumin on clinical and immunological parameters in MS patients receiving interferon (IFN) therapy, as well as to assess the *in vitro* effects of this polyphenol on cytokine production by macrophages (MFs) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Material and methods. As a result of randomization, MS patients ($n=60$) with a suboptimal response to IFN β therapy were divided into two groups, one of which received additional therapy with micellar curcumin for 6 months (IFN-C group). Clinical (relapses, MRI activity, EDSS score, chronic fatigue according MFIS scale, quality of life according SF-36) and immunological (IL-6 and IFN γ levels) parameters were assessed before and after the study. The effect of curcumin on cytokine production by PBMCs and MFs in MS patients and healthy donors was also evaluated.

Results. After 6 months, the IFN-C group showed a decrease in the proportion of patients with relapses ($p=0.007$), a reduction in the proportion of patients with new/enlarging lesions on T2 MRI ($p=0.003$), and stabilization of EDSS score ($p=0.2$), in contrast to the comparison group, which showed increased disability ($p=0.03$). Hazard ratio for exacerbation in the curcumin group compared to the control group was 0.2 (95% CI 0.09–0.89; $p=0.03$). This group also showed improvement in chronic fatigue ($p=0.002$) and quality of life ($p=0.008$ for physical and $p=0.03$ for mental components). No adverse events were reported during the observation period. After dietary enrichment, a lower level of IFN γ was detected in the plasma of patients receiving curcumin ($p=0.02$). *In vitro* results demonstrated a slight stimulatory effect of curcumin on IL-10 and an inhibitory effect on IL-6 and IFN γ .

Conclusion. Based on the results of this pilot study, micellar forms of curcumin, that have an acceptable safety profile, may be considered as a potential adjunctive method to enhance the anti-inflammatory effect of IFN β in MS patients with suboptimal therapeutic response.

Keywords: multiple sclerosis; interferon beta; add-on therapy; polyphenols; curcumin.

Contact: Anna Dmitrievna Kukushkina; dr_kukushanna@mail.ru

For reference: Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaia EV, Lysogorskaia EV, Boyko AN. Curcumin as add-on therapy in patients with multiple sclerosis showing a suboptimal response to first-line disease-modifying therapies: clinical outcomes and *in vitro* data. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-11-18

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное, нейродегенеративное и демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, остающееся одной из ведущих причин неврологической инвалидизации среди молодого населения [1]. Несмотря на значительный прогресс в терапии РС, достигнутый благодаря препаратам, изменяющим течение заболевания (ПИТРС), ключевые вызовы сохраняются. Современные ПИТРС, особенно препараты второй линии с выраженной иммуносупрессивной активностью, нередко ассоциированы с серьезными побочными эффектами и высокой стоимостью, что ограничивает их широкое применение [2]. В связи с этим критически важной является задача усиления эффективности терапии первой линии, что позволит минимизировать переход пациентов на более агрессивные схемы лечения, особенно у групп с субоптимальным (недостаточным) ответом на стандартную терапию первой линии.

Перспективным направлением в решении этой проблемы является разработка дополнительных терапевтических стратегий, способных усилить эффект ПИТРС без значимых рисков для пациентов. В фокусе внимания находятся природные соединения с противовоспалительным и нейропротекторным потенциалом, среди которых выделяется куркумин — полифенол, содержащийся в корне *Curcuma longa*. Его способность модулировать

уровень ключевых провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ10 и интерферон-гамма (ИФН γ), играющих важную роль в патогенезе РС, делает его перспективным кандидатом для дополнительной терапии [3, 4]. Однако низкая биодоступность куркумина долгое время ограничивала его клиническое применение [5–7].

Значительным прогрессом в области увеличения биодоступности куркумина стало использование его мицеллярных форм, таких как наноэмульсионные системы на основе полисорбата-80, которые способны повышать его концентрации в плазме крови более чем до 1 мкМ — уровня, достаточного для реализации его противовоспалительных эффектов *in vitro* [7–9]. Благодаря сохранению благоприятного профиля безопасности эти формы открыли новые возможности для исследований при хронических аутоиммунных патологиях, включая РС [7]. Предварительные данные клинических исследований демонстрируют потенциал куркумина в снижении активности заболевания и улучшении нейропротекции у пациентов с РС [10–14]. Однако его влияние на иммунные клетки пациентов с РС, в частности на продукцию ИЛ6, ИЛ10 и ИФН γ , остается недостаточно изученным.

Цель исследования — обобщить обновленные данные нашего исследования применения мицеллярного куркумина в качестве дополнительной терапии у пациентов с РС,

получающих интерферон-бета (ИФН β) и имеющих субоптимальный ответ на используемую терапию. Также нами оценена способность куркумина модулировать стимулированную липополисахаридом (ЛПС) секрецию ИЛ6, ИЛ10 и ИФН γ мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) пациентов с РС и здоровых доноров. Полученные результаты расширяют доказательную базу для исследования стратегий дополнительной терапии РС, направленных на повышение эффективности ПИТРС первой линии.

Материал и методы. Дизайн клинического исследования. В соответствии с критериями включения и невключения (табл. 1) было набрано 60 пациентов с РС, у которых на фоне терапии ИФН β был выявлен субоптимальный ответ (наличие клинического обострения или выявление контраст-позитивного очага в T1-режиме либо нового и/или увеличивающегося очага в T2-режиме по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ). В последующем участники были рандомизированы на две группы. Первая группа (ИФН-К) получала в течение 6 мес добавочную терапию куркумином в мицеллярной форме (куркумин в комбинации с полисорбатом-80¹) по 1 капсуле 2 раза в день (80 мг). Пациенты контрольной группы (ИФН) не получали дополнительной терапии куркумином. Первичной конечной точкой являлось время до наступления обострения, вторичными — доля пациентов с обострениями за предыдущие 6 мес, среднее количество Gd+ очагов по данным МРТ в режиме T1-взвешенного изображения (T1-ВИ), а также доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами на T2-ВИ.

Во время 1-го визита (0-й месяц), после подписания информированного добровольного согласия, у участников был собран анамнез, определялся балл по EDSS, проводилась оценка радиологической активности по данным МРТ (МРТ проводилась пациентами рутинно на аппарате мощностью не менее 1,5 Тл), заполнялись опросники SF-36 (Short Form Health Survey) и MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), также проводился забор крови (для анализа продукции цитокинов — ИЛ6, ИФН γ). Спустя 6 мес, во время 2-го визита, повторно были оценены вышеуказанные клинические показатели, оценивались показатели клинического и биохимического анализов крови (выполнялось пациентами рутинно в рамках плана управления рисками). Также у пациентов повторно проводился забор крови. Далее до 12-го месяца продолжалось наблюдение участников с последующей оценкой некоторых клинических данных. За все время наблюдения врачом-неврологом у участников фиксировались обострения, при необходимости проводилась глюкокортикоидная терапия. Таким образом, к 6-му месяцу в группе ИФН-К число участников составило 29 человек, в группе ИФН — 30, а к 12-му месяцу — 29 и 24 соответственно. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Методика оценки уровней ИЛ6 и ИФН γ у пациентов с РС. После забора у пациентов с РС цельной крови проводилось выделение плазмы крови с последующим ее замораживанием при -80 °С до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), выполняемого с помощью наборов Thermo Fisher Scientific и Elabscience согласно инструкции производителя.

Методика оценки влияния куркумина на индуцированную цитокиновую продукцию МНПК и МФ (ИЛ6, ИФН γ и ИЛ10) in vitro. Отдельной частью исследования была оценка влияния куркумина *in vitro* на показатели цитокиновой продукции МНПК и МФ. После забора венозной крови у здоровых доноров и пациентов с РС проводилось выделение и культивирование МНПК (при этом из МНПК выделялись МФ с использованием среды для заливания). В дальнейшем добавлялся 1 мкМ куркумина. После проведения инкубации с целью индуцирования цитокиновой продукции добавляли ЛПС. После 24-часового культивирования отбирали супернатанты и выполняли ИФА с использованием наборов «ИФА-Бест» (Россия) согласно инструкции производителя.

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the study

Критерии включения	Критерии невключения/исключения
Наличие подписанной формы информированного добровольного согласия	Наличие ППРС и ВПРС Прием ПИТРС второй линии
Возраст 18 до 50 лет	Беременность, кормление грудью, намерение забеременеть во время исследования
Готовность пациента к сотрудничеству и способность выполнять требования, предъявляемые к участникам данного исследования	Тяжелые соматические или психические заболевания Злоупотребление алкоголем или иными психоактивными веществами
Подтвержденный диагноз РС	Глюкокортикоидная терапия в последние 3 мес до момента включения в исследование
Оценка по EDSS от 1 до 5 баллов включительно	Наличие каких-либо острых воспалительных или инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 1 мес до момента включения в исследование
Терапия препаратами ИФН β не менее 12 мес	Наличие когнитивных нарушений по данным МоСА-теста (<26 баллов).
Наличие неоптимального ответа на предшествующий годичный курс ИФН β (наличие клинического обострения) или наличие субоптимального ответа (появление нового / увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-ВИ МРТ или наличие активного очага, накапливающего контрастное вещество, на T1-ВИ МРТ)	Наличие депрессии умеренной и тяжелой степени тяжести по шкале Бека (>19 баллов) Регулярные занятия интенсивными физическими упражнениями
	Отказ пациента от продолжения участия в исследовании

Примечание. EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента; ППРС — первично-прогрессирующий РС; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; МоСА-тест (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

¹Биологически активная добавка к пище (БАД) «Куркумин», капсулы, с массой содержимого 0,75 г, изготовитель (производитель) — ЗАО «Эвалар», свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000908.09.16 от 15.09.2016.

Статистический анализ суммированных электронных данных проводился с помощью программного обеспечения GraphPrism версия 8.0 и Jamovi версия 2.0.1. Для оценки нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные при нормальном распределении оценивались с использованием Т-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, использовался тест Вилкоксона (для связанных групп) или критерий Манна–Уитни (для несвязанных групп). Также проводилось вычисление критерия χ^2 для сравнения качественных показателей. Построение кривой выживаемости Каплана–Майера выполнялось с целью оценки отношения шансов наступления клинического обострения. Также анализировался коэффициент Спирмена с целью поиска корреляционных связей. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Влияние куркумина на клинические показатели. Результаты влияния куркумина на клинические и иммунологические показатели суммированы в табл. 2. По изучаемым клинко-демографическим параметрам пациенты были сопоставимы. Среди препаратов ИФН β пациенты получали: ИФН β -1b 250 мкг (40%), Пэг-ИФН β -1a 125 мкг (37%), ИФН β -1a 30 мкг (15%), а также ИФН β -1a 44 мкг (8%).

При оценке вероятности наступления клинического обострения нами выявлен значимо более низкий риск через 6 мес наблюдения в группе ИФН-К — 0,2 (95% ДИ 0,09–0,89; $p=0,03$), а на 12-м месяце отношение рисков в группе ИФН-К составило 0,4 (95% ДИ 0,2–1,3; $p=0,1$; рис. 2).

Через 6 мес в группе принимавших дополнительную терапию куркумином в форме с повышенной биодоступностью отмечено значимое уменьшение доли пациентов с обострениями — с 43 до 10% ($p=0,007$), в том числе по сравнению с группой, не получавшей дополнительную терапию ($p=0,02$). Показатель СЧО в группе ИФН-К также снизился с $0,41 \pm 0,5$ до $0,17 \pm 0,4$ ($p=0,05$), при этом в контрольной группе он несколько увеличился — с $0,43 \pm 0,5$ до $0,46 \pm 0,7$. Кроме того, балл по шкале EDSS в группе ИФН-К за время исследования существенно не изменился (исходно — $2,0 \pm 0,8$, к 6-му месяцу — $1,9 \pm 0,8$, к 12-му месяцу — $1,9 \pm 1,0$), в то время как в контрольной группе на 6-на месяце он статистически значимо увеличился (с $1,8 \pm 0,7$ до $2,0 \pm 0,9$; $p=0,03$), а к 12-му месяцу имел дальнейшую тенденцию к увеличению (с $2,0 \pm 0,9$ до $2,1 \pm 0,9$; $p=0,3$).

В отношении активности по данным МРТ также отмечено, что терапия куркумином способствовала снижению радиологических признаков воспаления. Так, значимо уменьшилась доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме по данным МРТ (с 67 до 24%; $p=0,003$). В отношении среднего количества Gd+ очагов в T1-режиме была отмечена тенденция к уменьшению данного показателя, но без достижения статистически значимых различий ($0,4 \pm 0,9$ против $0,2 \pm 0,7$; $p=0,7$). При этом в контрольной группе данные показатели существенно не изменились ($0,2 \pm 0,4$ против $0,2 \pm 0,5$).

Отмечено также позитивное влияние дополнительной терапии куркумином на некоторые другие клинические показатели у пациентов с РС. Так в группе ИФН-К

значимо уменьшился показатель хронической утомляемости (с $17,7 \pm 10,1$ до $13,1 \pm 10,1$; $p=0,002$). В отношении влияния на качество жизни выявлено улучшение показателей качества жизни у пациентов с РС в группе ИФН-К как по физическому, так и по психологическому компонентам благополучия с достижением достоверных уровней значимости ($p=0,008$ и $p=0,03$ соответственно).

Влияние куркумина на продукцию цитокинов *in vivo*. Особый интерес представляет влияние обогащения диеты куркумином в форме с повышенной биодоступностью на показатели цитокиновой продукции (рис. 3). Через 6 мес в группе пациентов, получавших дополнительную терапию куркумином, выявлено значимое снижение медианных значений ИФН γ (с 2,8 [2,3; 4,4] до 2,4 [2,0; 3,2]; $p=0,02$), в то время как в контрольной группе данный показатель значимо не изменился (3,6 [2,4; 8,7] против 2,9 [2,1; 10,7]; $p=0,1$). В группе ИФН-К спустя 6 мес уровень ИЛ6 существенно не изменился (3,3 [1,4; 5,9] против 3,2 [1,5; 5,4]; $p=0,7$); примечательно, что в контрольной группе уровень

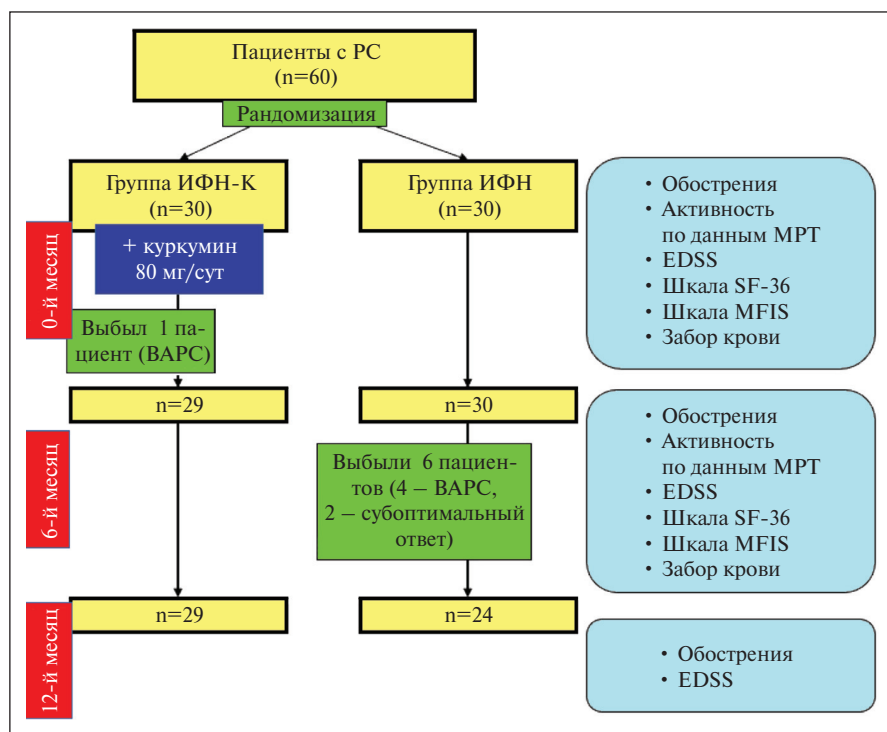


Рис. 1. Дизайн исследования.

ВАРС — высокоактивный РС

Fig. 1. Study design

данного цитокина имел некоторую тенденцию к увеличению (с 3,0 [2,1; 6,3] до 3,3 [2,3; 5,6]; $p=0,5$).

При оценке корреляционной связи выявлена значимая прямая корреляция между изначальным уровнем ИЛ6 и длительностью заболевания ($r=0,23$; $p=0,07$), а также между активностью по данным МРТ через 6 мес ($r=0,25$; $p=0,06$). Также обнаружена прямая корреляционная связь

между уровнем ИФН γ и обострениями ($r=0,26$; $p=0,05$) и активностью по данным МРТ ($r=0,3$; $p=0,05$).

За время приема дополнительной терапии у пациентов в 6% случаев в первые дни приема куркумина наблюдались легкие гастроинтестинальные явления, показатели клинического и биохимического анализа крови также находились в пределах нормативных значений.

Влияние куркумина *in vitro* на продукцию цитокина.

Отдельно проводилась оценка влияния куркумина на ЛПС-индуцированную продукцию цитокина МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров (рис. 4). Нами обнаружено увеличение уровня стимулированной продукции ИЛ10 при добавлении в культуральную среду куркумина как у пациентов с РС ($n=16$) – на 6% ($p=0,4$), так и у здоровых доноров ($n=9$) – на 36% ($p=0,4$). Продукция цитокина ИЛ6 МНПК у пациентов с РС ($n=12$) под влиянием куркумина существенно не изменилась, в то время как у здоровых доноров ($n=15$), наоборот, отмечалась тенденция к ее увеличению – на 4% ($p=0,5$). При этом при анализе функциональной активности МФ обнаружено, что у пациентов с РС и здоровых доноров куркумин вызвал значимое уменьшение стимулированной продукции ИЛ6 – на 18% ($p=0,01$) и на 13% ($p=0,006$) соответственно. Также отмечена тенденция к снижению под влиянием куркумина продукции ИФН γ МНПК здоровых доноров ($n=9$; $443,6 \pm 214,5$ против $335 \pm 76,6$; $p=0,3$).

Обсуждение. В ходе исследования мы обнаружили, что мицеллярная форма куркумина хорошо переносится пациентами: за время приема дополнительной терапии не было зафи-

Таблица 2. Клинико-демографические и иммунологические показатели у пациентов с РС

Table 2. Clinical, demographic and immunological parameters in MS patients

Показатель	Группа ИФН-К	Значение p внутри группы ИФН-К	Группа ИФН	Значение p внутри группы ИФН	Значение p между группами
Пол, %:					
мужчины	27		53		
женщины	73		47		
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	33,1 $\pm$ 7,2		36,0 $\pm$ 9,5		0,2
Длительность РС, годы, $M \pm \sigma$	6,8 $\pm$ 4,9		7,9 $\pm$ 4,7		0,3
Доля пациентов с обострениями за предыдущие 6 мес, %:					
0-й месяц	43		43		>0,99
6-й месяц	10	0,007*	33	0,6	0,02*
12-й месяц	10	>0,99	13	0,1	>0,99
СЧО, $M \pm \sigma$:					
0-й месяц	0,41 $\pm$ 0,5		0,43 $\pm$ 0,5		>0,99
12-й месяц	0,17 $\pm$ 0,4	0,05	0,46 $\pm$ 0,7	0,8	0,06
EDSS, $M \pm \sigma$:					
0-й месяц	2,0 $\pm$ 0,8		1,8 $\pm$ 0,7		0,5
6-й месяц	1,9 $\pm$ 0,8	0,2	2,0 $\pm$ 0,9	0,03*	0,6
12-й месяц	1,9 $\pm$ 1,0	0,2	2,1 $\pm$ 0,9	0,3	0,4
Количество Gd+ очагов в T1-режиме, $M \pm \sigma$:					
0-й месяц	0,4 $\pm$ 0,9		0,2 $\pm$ 0,4		>0,99
6-й месяц	0,2 $\pm$ 0,7	0,7	0,2 $\pm$ 0,5	>0,99	0,7
Доля пациентов с новыми и/или увеличивающимися очагами в T2-режиме, %:					
0-й месяц	67		63		>0,99
6-й месяц	24	0,003*	40	0,1	0,05
Уровень хронической утомляемости по данным шкалы MFIS, $M \pm \sigma$:					
0-й месяц	17,7 $\pm$ 10,1		16,0 $\pm$ 11,6		0,35
6-й месяц	13,1 $\pm$ 10,1	0,002*	16,3 $\pm$ 10,8	0,7	0,2
Качество жизни по шкале SF-36, $M \pm \sigma$:					
физический компонент:					
0-й месяц	49,1 $\pm$ 7,6		49,2 $\pm$ 7,6		0,9
6-й месяц	51,7 $\pm$ 7,7	0,008*	48,0 $\pm$ 8,9	0,2	0,1
психологический компонент:					
0-й месяц	44,9 $\pm$ 14,7		45,4 $\pm$ 10,2		0,8
6-й месяц	47,5 $\pm$ 14,4	0,03*	45,3 $\pm$ 11,6	0,8	0,6

Примечание. СЧО – среднегодовая частота обострений; $M \pm \sigma$ – среднее значение и среднее квадратичное отклонение; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

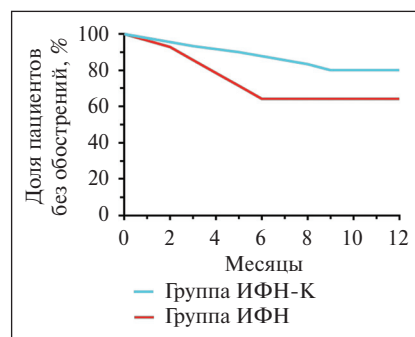


Рис. 2. Изменение доли пациентов без обострений за 12 мес наблюдения
Fig. 2. Change in the proportion of relapse-free patients over 12 months of follow-up

ксировано серьезных побочных явлений, которые могли бы привести к досрочному прекращению лечения. Кроме того, безопасность этого полифенольного соединения была также подтверждена в других клинических исследованиях [7, 10–13].

В проведенном ранее исследовании [10], несмотря на то что у пациентов с РС, получавших добавочную терапию куркумином, была отмечена тенденция к лучшему результату по сравнению с группой плацебо, значимых улучшений показателей клинической эффективности не было выявлено. Результаты нашего исследования демонстрируют, что куркумин способен снижать риск развития клинического ухудшения у пациентов с РС, что также подтвердилось снижением показателя СЧО. В контрольной группе также имела тенденция к снижению доли пациентов с обострениями, однако статистической раз-

ницы при этом достигнуто не было. К 12-му месяцу наблюдения данный показатель имел тенденцию к уменьшению в обеих группах без достижения статистической значимости.

Стоит отметить, что в вышеупомянутом исследовании была выявлена противовоспалительная активность куркумина в отношении радиологической картины у пациентов с РС, что согласуется с полученными нами данными: отмечена меньшая доля пациентов с выявлением новых и/или увеличивающихся очагов по данным МРТ в режиме T2-ВИ.

В работах S. Dolati и соавт. [11, 12] было продемонстрировано значимое улучшение показателя EDSS в группе получавших куркумин, что согласуется с публикуемыми нами результатами: в группе пациентов с РС, получавших мицеллярный куркумин, наблюдается стабилизация балла EDSS, чего нельзя сказать про пациентов из контрольной группы, где было выявлено значимое увеличение балла инвалидизации.

Впервые оценивалось влияние куркумина на выраженность хронической утомляемости и качество жизни у пациентов с РС. Так, обнаружено снижение показателя хронической утомляемости по шкале MFIS и улучшение показателей качества жизни по шкале SF-36 через 6 мес терапии куркумином.

Помимо клинических данных, важно было оценить влияние куркумина *in vivo*. Согласно ранее проведенным исследованиям [11–13], данное полифенольное соединение способст-

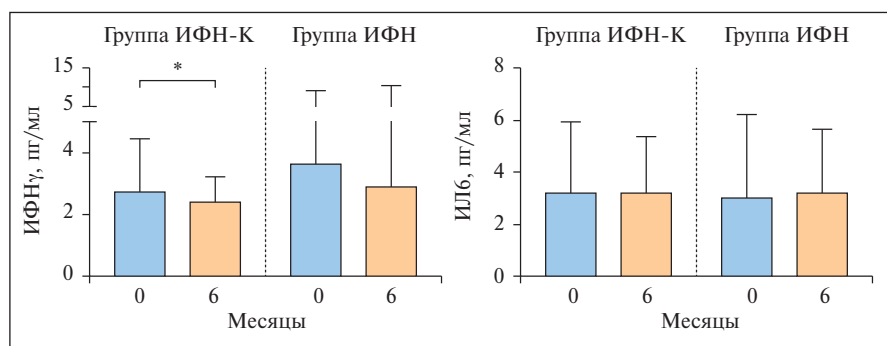


Рис. 3. Медианный уровень цитокиновой продукции у пациентов с РС до и после дополнительной терапии куркумином

Fig. 3. Median cytokine production levels before and after curcumin add-on therapy in MS patients

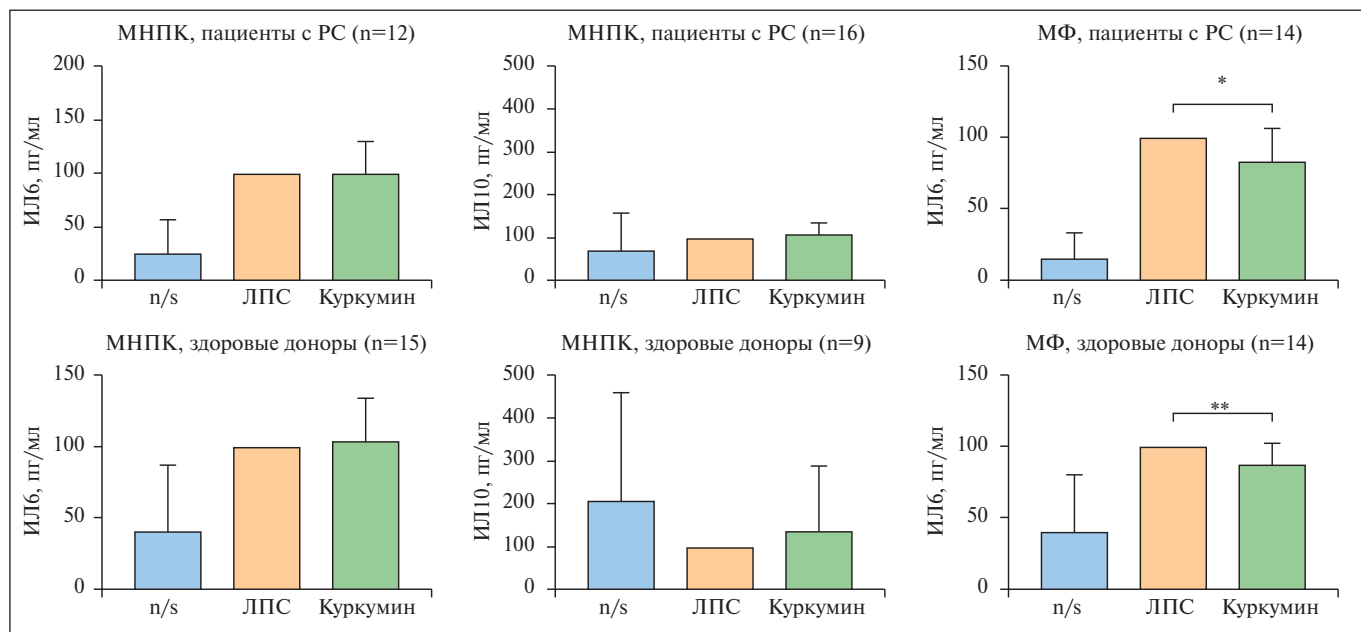


Рис. 4. Влияние куркумина на цитокиновую продукцию МНПК и МФ у пациентов с РС и здоровых доноров. n/s — нестимулированная цитокиновая продукция; * — $p < 0,05$

Fig. 4. Effect of curcumin on cytokine production by PBMCs and MFs in MS patients and healthy donors. * — $p < 0.05$

вует уменьшению цитокиновой продукции. Нами также отмечена ингибирующая активность в отношении продукции ИФН γ у пациентов с РС. Уровень ИЛ6 на фоне приема куркумина существенно не изменился, однако в группе, не получавшей добавочную терапию, имелась тенденция к увеличению данного показателя.

В ходе настоящего исследования *in vitro* мы оценили воздействие куркумина на индуцированную продукцию цитокинов МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров. Анализ показал, что куркумин способен подавлять продукцию ИЛ6 МНПК у пациентов с РС, но значимых различий при этом не было выявлено. В то же время у здоровых доноров наблюдалось повышение уровня этого цитокина. Тем не менее существуют работы, где авторы отмечали снижение продукции цитокинов под влиянием полифенольных соединений [15–17].

Также нами обнаружено значимое снижение макрофагальной активности под влиянием куркумина. Так, в ходе эксперимента в качестве индуцируемого вещества использовался ЛПС, который, согласно данным литературы [18], обладает способностью к индукции МФ провоспалительного типа (М1-МФ). Таким образом, вероятно, куркумин, снижая стимулированную продукцию ИЛ6, способен подавлять функцию М1-МФ.

Помимо этого, при анализе образцов МНПК пациентов с РС и здоровых доноров отмечено, что куркумин про-

являл стимулирующую способность в отношении продукции ИЛ10 и ингибирующую активность в отношении ИФН γ , что также согласуется с данными предыдущих исследований [15]. Однако стоит принимать во внимание, что малая выборка может несколько затруднять интерпретацию полученных результатов.

Заключение. Нами показано, что прием куркумина в мицеллярной форме дополнительно к терапии ИФН β улучшает клинические показатели у пациентов с РС. Стоит принимать во внимание, что отсутствие плацебо-контроля, прием куркумина на протяжении всего лишь 6 мес, а также отсутствие данных об уровне нейтрализующих антител к терапии интерферонами несколько ограничивают полученные результаты. Так или иначе, данные, полученные в ходе настоящего пилотного исследования эффективности куркумина у пациентов с неудовлетворительным ответом на ПИТРС первой линии, позволяют рассматривать данное соединение как потенциальный метод усиления противовоспалительного эффекта терапии ПИТРС первой линии, что в свою очередь позволит снизить вероятность перехода на ПИТРС второй линии. С целью подтверждения клинической эффективности куркумина в качестве add-on-терапии необходимы дополнительные клинические плацебоконтролируемые исследования с большей выборкой пациентов и с более длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clinical management of multiple sclerosis around the world. Key findings about the diagnosis and clinical management of MS Atlas of MS. 3rd ed. 2021.
2. Raffee Zadeh A, Ghadimi K, Ataei A, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019 Aug 15;11(4):105-14.
3. Ghoushi E, Poudineh M, Parsamanesh N, et al. Curcumin as a regulator of Th17 cells: Unveiling the mechanisms. *Food Chem (Oxf)*. 2024 Mar 12;8:100198. doi: 10.1016/j.fochms.2024.100198
4. Amiri Z, Jalili S, Tarahomi M, et al. Curcumin's spice-infused therapeutic promise: disease severity alleviation in a mouse model of multiple sclerosis via modulation of immune responses. *Mol Biol Rep*. 2023 Nov;50(11):8843-53. doi: 10.1007/s11033-023-08781-y. Epub 2023 Sep 3.
5. Роговский ВС, Кукушкина АД, Бойко АН. Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):65-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 [Rogovskii VS, Kukushkina AD, Boyko AN. Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):65-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 (In Russ.)].
6. Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1555-63. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23.
7. Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139. doi: 10.1002/mnfr.202200139. Epub 2022 Sep 13.
8. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):516-27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9. Erratum in: *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):647. Dosage error in article text.
9. Lazzarotto Braga T, Dias Pereira CI, Ricken Y, et al. Behavior of Curcumin in micellar biomimetic systems and its protolytic and tautomeric equilibria elucidated by multivariate analysis. *J Mol Liq Elsevier*. 2024;394:123729.
10. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103274. doi: 10.1016/j.msard.2021.103274
11. Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacol Rep*. 2018 Dec;70(6):1158-67. doi: 10.1016/j.pharep.2018.05.008
12. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:74-81. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.018
13. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019 Feb 15;327:15-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007
14. Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ и др. Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(Прил. 2):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10

[Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaya EV, et al. Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10 (In Russ.)].

15. Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des*

Devel Ther. 2021 Nov 2;15:4503-25. doi: 10.2147/DDDT.S327378

16. Zhao G, Liu Y, Yi X, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells.

Int Immunopharmacol. 2017 May;46:80-6. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.017

17. Xu J, Yuan C, Wang G, et al. Urolithins Attenuate LPS-Induced Neuroinflammation in BV2 Microglia via MAPK, Akt, and NF-κB

Signaling Pathways. *J Agric Food Chem*. 2018 Jan 24;66(3):571-80.

doi: 10.1021/acs.jafc.7b03285. Epub 2018 Jan 16.

18. Zheng XF, Hong YX, Feng GJ, et al. Lipopolysaccharide-induced M2 to M1 macrophage transformation for IL-12p70 production is blocked by *Candida albicans* mediated up-regulation of EB13 expression. *PLoS One*. 2013 May 27;8(5):e63967. doi: 10.1371/journal.pone.0063967

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.04.2025 / 25.07.2025 / 26.07.2025

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.

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Поневежская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>

Лысогогорская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>

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

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с односторонними и двусторонними эпилептиформными разрядами височной локализации



Максимова М.Ю., Глазова М.А., Брутян А.Г., Дукуев У.Р., Белякова-Бодина А.И.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Распространенность двусторонних интериктальных эпилептиформных разрядов (ЭР) при фокальной височной эпилепсии (ФВЭ) достигает 60%. Некоторые авторы относят односторонние и двусторонние интериктальные разряды височной локализации к нейрофизиологическим фенотипам ФВЭ, другие полагают, что это две группы различных по этиологии, клиническим проявлениям и тактике лечения заболеваний.

Цель исследования — сопоставить клинико-анамнестические данные и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с односторонними и двусторонними интериктальными ЭР височной локализации.

Материал и методы. В исследование было включено 130 пациентов [78 (60%) мужчин и 52 (40%) женщин в возрасте от 21 года до 73 лет (средний возраст — 41,7 года)], у которых проведены записи видео-ЭЭГ-мониторинга длительностью 10–24 ч (в 64 записях регистрировались двусторонние интериктальные ЭР и в 66 записях — ЭР, исходящие из одной височной области). МРТ по эпилептологическому протоколу HARNES-MRI выполнялась на томографе мощностью 3 Тл.

Результаты. Длительность ФВЭ у пациентов с односторонними ЭР составляла 10,5 [5,0; 19,0] года, у пациентов с двусторонними ЭР — 13,5 [5,0; 24,5] года ($p=0,307$). Дебют ФВЭ в группе пациентов с двусторонними ЭР приходился на возраст 27,0 [15,0; 38,0] года (у пациентов с односторонними ЭР — 24,5 [14,0; 40,0] года; $p=0,911$). Односторонние ЭР в левой височной области преобладали у 66,7% пациентов, в правой височной области — у 33,3%. ЭР, исходящие из обеих височных областей, характеризовались отсутствием межполушарных различий (левая височная область была доминирующей у 48,4% пациентов, правая височная область — у 51,6%).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности разделения пациентов с ФВЭ на отдельные группы с односторонними и двусторонними ЭР.

Ключевые слова: фокальная височная эпилепсия; височная эпилепсия с двусторонними эпилептиформными разрядами; электроэнцефалография; магнитно-резонансная томография головного мозга; эпилептологический протокол магнитно-резонансной томографии.

Контакты: Марина Юрьевна Максимова; ncnmaximova@mail.ru

Для ссылки: Максимова МЮ, Глазова МА, Брутян АГ, Дукуев УР, Белякова-Бодина АИ. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с односторонними и двусторонними эпилептиформными разрядами височной локализации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-19-25

Clinical and anamnestic characteristics of patients with unilateral and bilateral epileptiform discharges of temporal localization
Maksimova M.Yu., Glazova M.A., Broutian A.G., Dukuev U.R., Belyakova-Bodina A.I.

Scientific Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia

The prevalence of bilateral interictal epileptiform discharges (EDs) in focal temporal lobe epilepsy (FTLE) reaches up to 60%. Some authors classify unilateral and bilateral interictal discharges of temporal localization as neurophysiological phenotypes of FTLE, while others believe these are two groups of diseases differing in etiology, clinical manifestations, and treatment strategies.

Objective: to compare clinical and anamnestic data and magnetic resonance imaging (MRI) results of the brain in patients with unilateral and bilateral interictal EDs of temporal localization.

Material and methods. The study included 130 patients [78 (60%) men and 52 (40%) women aged 21 to 73 years (mean age — 41.7 years)], who underwent video EEG monitoring sessions lasting 10–24 hours (bilateral interictal EDs were recorded in 64 sessions, and EDs originating from one temporal region in 66 sessions). MRI using the HARNES-MRI protocol for epilepsy was performed on a 3T scanner.

Results. The duration of FTLE in patients with unilateral EDs was 10.5 [5.0; 19.0] years, and in patients with bilateral EDs — 13.5 [5.0; 24.5] years ($p=0.307$). The onset of FTLE in the group with bilateral EDs occurred at the age of 27.0 [15.0; 38.0] years (in patients with unilateral EDs — 24.5 [14.0; 40.0] years; $p=0.911$). Unilateral EDs in the left temporal region predominated in 66.7% of patients, and in the right temporal region — in 33.3%. EDs originating from both temporal regions were characterized by the absence of interhemispheric differences (the left temporal region was dominant in 48.4% of patients, the right — in 51.6%).

Conclusion. The obtained results indicate that dividing patients with FTLE into separate groups with unilateral and bilateral EDs is not justified.

Keywords: focal temporal lobe epilepsy; temporal epilepsy with bilateral epileptiform discharges; electroencephalography; magnetic resonance imaging of the brain; epileptological MRI protocol.

Contact: Marina Yuryevna Maksimova; ncnmaximova@mail.ru

For reference: Maksimova MYu, Glazova MA, Broutian AG, Dukuev UR, Belyakova-Bodina AI. Clinical and anamnestic characteristics of patients with unilateral and bilateral epileptiform discharges of temporal localization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-19-25

Фокальная височная эпилепсия (ФВЭ) составляет до $\frac{1}{3}$ всех случаев эпилепсии [1]. Продолжительное течение ФВЭ повышает вероятность распространения эпилептогенной сети на контралатеральное полушарие мозга. Распространенность двусторонних интериктальных эпилептиформных разрядов (ЭР) при ФВЭ достигает 60% [2, 3]. ФВЭ в 30% случаев характеризуется фармакорезистентным течением [4]. При этом пациенты с двусторонними интериктальными ЭР имеют менее благоприятные исходы хирургического лечения [5–7].

Некоторые авторы относят односторонние и двусторонние интериктальные разряды височной локализации к нейрофизиологическим фенотипам ФВЭ [8], другие полагают, что это две различные по этиологии, клиническим проявлениям и тактике лечения заболеваний группы [9, 10].

В ранее проведенных исследованиях двустороннее вовлечение височных областей в процесс формирования эпилептогенной сети оценивалось с помощью различных методов. В работе G. Didato и соавт. [9] в группу ФВЭ вошли пациенты с приступами, исходящими из обеих височных областей. Аналогичный критерий для включения пациентов использовался в исследовании L. Hirsch и соавт. [8], в котором паттерны приступов регистрировались при помощи стереоэлектроэнцефалографии (стерео-ЭЭГ). Двустороннее вовлечение височных областей выявляли также по снижению интенсивности метаболизма при позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [11].

В некоторых работах основным критерием вовлечения обеих височных долей являлось наличие двусторонних интериктальных ЭР, однако методы подсчета ЭР различались. Так, например, в исследовании S. Lim и соавт. [12] проводился анализ двухминутной записи в течение каждого часа длительного видео-ЭЭГ-мониторинга. В работе A. Asadi-Pooya и соавт. [10] продолжительность непрерывной записи ЭЭГ составляла 2 ч и включала сон в течение 30–60 мин. В исследовании J. Janszky и соавт. [13] проводился подсчет числа двусторонних интериктальных ЭР в течение 36 ч видео-ЭЭГ-мониторинга и анализ возраста дебюта и продолжительности заболевания, частоты приступов, наличия фебрильных судорог, перехода в билатеральные тонико-клонические судороги (БТКС).

P. Halasz [14] на примере распространения иктально-го паттерна эпилептических приступов при помощи скальповых электродов и электродов овального отверстия выдвинул точку зрения, что при ФВЭ вследствие высокой скорости проведения эпилептиформной активности (ЭА) через комиссуральные волокна в эпилептогенную сеть вовлекаются обе височные доли.

В настоящее время отсутствует обоснованный подход к необходимости разделения пациентов на группы

с односторонней и двусторонней височной эпилепсией. В связи с этим у пациентов с односторонней и двусторонней интериктальной ЭА височной локализации по данным продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга нами проведено сопоставление клинико-анамнестических данных и результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Цель исследования — сопоставить клинико-анамнестические данные и результаты МРТ головного мозга у пациентов с односторонними и двусторонними интериктальными ЭР височной локализации.

Материал и методы В исследование были включены 130 пациентов [78 (60%) мужчин и 52 женщины (40%) в возрасте от 21 года до 73 лет (средний возраст — 41,7 года)], у которых проведены записи видео-ЭЭГ длительностью от 10 до 24 ч (в 64 записях регистрировались двусторонние ЭР и в 66 записях — ЭР, исходящие из одной височной области). Медиана длительности заболевания на момент исследования составила 12 лет, медиана возраста дебюта эпилепсии — 26,5 года.

Критерии включения:

- 1) ЭР височной локализации;
- 2) продолжительность видео-ЭЭГ-мониторинга от 10 до 24 ч;
- 3) подсчет ЭР вручную;
- 4) выполнение МРТ головного мозга по международному эпилептологическому протоколу HARNES-MRI на томографе мощностью 3 Тл.

Критерий не включения/исключения — записи с регистрацией ЭР за пределами височных областей

Регистрацию ЭЭГ выполняли на электроэнцефалографах моделей XLTEK (Natus, США) и BePlus LTM (EBNeuro, Италия). Данные ЭЭГ сопоставляли с изменениями на МРТ головного мозга. Структурные изменения на МРТ были разделены на три группы: эпилептогенные, потенциально эпилептогенные, неспецифические изменения.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Тип распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение количественных переменных представлено в виде медианы и квартилей (Me [25-го; 75-го перцентилей]). Для описания категориальных переменных использовались частота и доля. С учетом большого объема выборки ($n=130$) для сравнения двух групп по количественным переменным применялся параметрический метод — t -критерий для несвязанных совокупностей. Для сравнения двух групп по категориальным переменным использовался тест χ^2 Пирсона, а при наличии ограничений к его применению — точный критерий Фишера.

Анализ связей между возрастом пациентов на момент обследования, возрастом на момент дебюта ФВЭ и длительностью заболевания проводился отдельно в группах с односторонними и двусторонними интериктальными ЭР. При оценке связей между количественными переменными с распределением, отличающимся от нормального, применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Измерение силы связей проводилось с помощью шкалы Чеддока.

Оценка связи между длительностью заболевания и наличием ауры с учетом небольшого объема каждой из групп проводилась с помощью непараметрического теста Манна–Уитни.

Отдельным фрагментом исследования являлся сравнительный анализ групп с односторонними и двусторонними интериктальными ЭР при склерозе гиппокампа, который является наиболее частой структурной причиной ФВЭ. С учетом малого объема выборки (n=32) сравнение по количественным признакам с ненормальным типом распределения проводилось с помощью непараметрического теста Манна–Уитни, сравнение по категориальным переменным — с помощью теста χ^2 Пирсона, а при наличии ограничений к его применению — с помощью точного критерия Фишера. В группе пациентов со склерозом гиппокампа дополнительно изучалось влияние односторонних и двусторонних интериктальных ЭР на оцениваемые показатели с поправкой на возраст. Для оценки влияния на количественные показатели применяли модель множественной линейной регрессии, на бинарные категориальные показатели — модель множественной логистической регрессии. В обоих случаях в качестве зависимой переменной рассматривались демографические, анамнестические, клинические, нейровизуализационные показатели, а в качестве независимых переменных — группа и возраст.

Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБНУ НЦН (протокол №11-6/22).

Результаты. В группе с односторонней ЭА было 43 мужчины (65,2%) и 23 женщины (34,8%), в группе с двусторонней ЭА — 35 (54,7%) мужчин и 29 (45,3%) женщин. Возраст пациентов на момент исследования, возраст дебюта и длительность ФВЭ

у пациентов с двусторонней интериктальной ЭА были несколько больше, чем у пациентов с односторонней ЭА, однако статистически значимых различий не выявлено (табл. 1).

В обеих группах (односторонней и двусторонней ЭА) выявлена прямая значимая корреляционная связь между

Таблица 1. *Распределение пациентов в группах с односторонней и двусторонней ЭА височной локализации*
Table 1. *Distribution of patients in groups with unilateral and bilateral epileptiform activity (EA) of temporal localization*

Характеристика	Односторонняя ЭА (n=66)	Двусторонняя ЭА (n=64)	Уровень значимости (p)
Пол, n (%): мужской женский	43 (65,2) 23 (34,8)	35 (54,7) 29 (45,3)	0,283
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [30,0; 49,0]	42,0 [32,5; 53,5]	0,257
Возраст дебюта эпилепсии, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,5 [14,0; 40,0]	27,0 [15,0; 38,0]	0,911
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [5,0; 19,0]	13,5 [5,0; 24,5]	0,307

Таблица 2. *Корреляционные связи между возрастом пациентов на момент обследования, возрастом пациентов на момент дебюта ФВЭ и длительностью заболевания*
Table 2. *Correlations between patient age at the time of examination, patient age at FTLE onset, and disease duration*

Оцениваемые переменные	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)	Интерпретация
<i>Пациенты с односторонней ЭА (n=66)</i>			
Возраст пациентов на момент дебюта ФВЭ / возраст пациентов на момент обследования	0,667	<0,001	Прямая средняя корреляционная связь
Возраст пациентов на момент дебюта ФВЭ / длительность заболевания	-0,751	<0,001	Обратная высокая корреляционная связь
Длительность заболевания / возраст пациентов на момент обследования	-0,107	0,394	Незначимая корреляционная связь
<i>Пациенты с двусторонней ЭА (n=64)</i>			
Возраст пациентов на момент дебюта / возраст пациентов на момент обследования	0,578	<0,001	Прямая средняя корреляционная связь
Возраст пациентов на момент дебюта / длительность заболевания	-0,637	<0,001	Обратная средняя корреляционная связь
Длительность заболевания / возраст пациентов на момент обследования	0,171	0,176	Незначимая корреляционная связь

возрастом пациентов на момент дебюта ФВЭ и возрастом на момент обследования, а также обратная значимая корреляционная связь между возрастом пациентов на момент дебюта заболевания и его длительностью к моменту обследования (табл. 2). Пациенты с ранним дебютом ФВЭ были младше на момент обследования и имели большую длительность заболевания.

О наличии ауры сообщали 57,6% пациентов с односторонней и 59,4% пациентов с двусторонней ЭА. В группе пациентов с двусторонними ЭР ($n=64$) связь между длительностью заболевания (14,5 [8,0; 27,0] года) и наличием ауры являлась статистически значимой ($p=0,035$; табл. 3).

Автоматизмы и БТКС наблюдались в группе пациентов с двусторонними интериктальными ЭР в 62,5 и 78,1% случаев соответственно. Пациенты с двусторонней ЭА сообщали о черепно-мозговых травмах (ЧМТ) в 32,8% случаев и о фебрильных судорогах в 17,2% случаев. Напротив, у пациентов с односторонней ЭА несколько чаще отмечались задержки развития (6,1%), отягощенный перинатальный (10,6%) и семейный анамнез (13,1%). При сопоставлении показателей между группами статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

При проведении МРТ головного мозга эпилептогенные изменения выявлены в 70 случаях (см. рисунок): склероз гиппокампа — у 32 (45,7%) пациентов; опухоли из группы LEAT (Long-term epilepsy-associated tumors — доброкачественные опухоли, ассоциированные с длительно текущей эпилепсией) — у 12 (17,1%); каверномы — у 7 (10,0%); энцефалоцеле височной доли — у 6 (8,6%); фокальные корковые дисплазии (ФКД) — у 4 (5,7%); менингиомы — у 3 (4,3%); гетеротопия серого вещества — у 2 (3,0%); астроцитомы — у 1 (1,4%); гамартомы — у 1 (1,4%); полимикригия — у 1 (1,4%); гемиятрофия головного мозга — у 1 (1,4%).

Таблица 3. Длительность заболевания и наличие ауры у пациентов с односторонними и двусторонними интериктальными ЭР

Table 3. Disease duration and presence of aura in patients with unilateral and bilateral interictal EDs

Характеристика	Отсутствие ауры	Наличие ауры	Уровень значимости (p)
Пациенты с односторонней ЭА ($n=66$)			
Число пациентов, n	28	38	—
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [2,0; 17,5]	12,5 [7,0; 20,0]	0,072
Пациенты с двусторонней ЭА ($n=64$)			
Число пациентов, n	26	38	—
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [1,0; 22,0]	14,50 [8,0; 27,0]	0,035

Потенциально эпилептогенные изменения обнаружены в трех случаях с полушарными постинсультными и посттравматическими изменениями, соответствующими локализации ЭА. Неспецифические изменения (церебральная микроангиопатия, постинсультные изменения в мозжечке, множественные мелкоочаговые посттравматические изменения, венозные аномалии, арахноидальные кисты) установлены в 35 случаях. Структурные изменения в мозге отсутствовали в 22 случаях.

Таблица 4. Клинико-анамнестические данные в группах пациентов с односторонней и двусторонней ЭА височной локализации, n (%)

Table 4. Clinical and anamnestic data in patient groups with unilateral and bilateral EA of temporal localization, n (%)

Характеристика	Односторонняя ЭА (n=66)	Двусторонняя ЭА (n=64)	Уровень значимости (p)
Аура:			
нет	28 (42,4)	26 (40,6)	0,860
да	38 (57,6)	38 (59,4)	
Автоматизмы:			
нет	30 (45,5)	24 (37,5)	0,379
да	36 (54,5)	40 (62,5)	
БТКС:			
нет	19 (28,8)	14 (21,9)	0,423
да	47 (71,2)	50 (78,1)	
Нарушение сознания:			
нет	1 (1,5)	1 (1,6)	1,000
да	65 (98,5)	63 (98,4)	
Фармакорезистентное течение эпилепсии:			
нет	33 (50,0)	33 (51,6)	0,863
да	33 (50,0)	31 (48,4)	
ЧМТ в анамнезе:			
нет	50 (75,8)	43 (67,2)	0,333
да	16 (24,2)	21 (32,8)	
Перенесенные нейроинфекции:			
нет	63 (95,5)	62 (96,9)	1,000
да	3 (4,5)	2 (3,1)	
Перинатальный анамнез:			
не отягощен	59 (89,4)	60 (93,8)	0,531
отягощен	7 (10,6)	4 (6,3)	
Задержка развития:			
нет	62 (93,9)	63 (98,4)	0,366
да	4 (6,1)	1 (1,6)	
Фебрильные судороги:			
нет	57 (86,4)	53 (82,8)	0,632
да	9 (13,6)	11 (17,2)	
Семейный анамнез:			
не отягощен	53 (86,9)	54 (93,1)	0,364
отягощен	8 (13,1)	4 (6,9)	

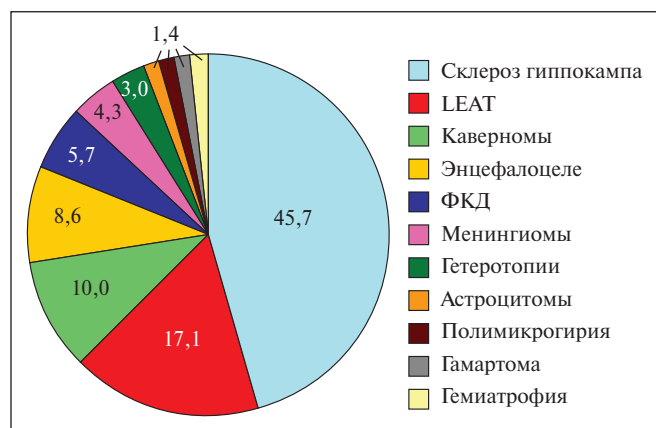
При анализе изменений на МРТ обращает на себя внимание незначительное преобладание неспецифических изменений в группе пациентов с двусторонними интериктальными ЭР и структурных эпилептогенных изменений мозга в группе пациентов с односторонней ЭА. При оценке результатов продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлено, что односторонние ЭР преобладали в левой височной области, а ЭР, исходящие из обеих височных областей, характеризовались отсутствием межполушарных различий (табл. 5).

Принимая во внимание, что склероз гиппокампа является наиболее частой структурной причиной ФВЭ, проведено сравнение клиничко-анамнестических данных в группах пациентов с односторонней и двусторонней интериктальной ЭА. Выявлено, что пациенты с двусторонней ЭА были старше пациентов с односторонней ЭА — 45,5 [40,0; 52,0] года против 36,5 [29,0; 42,0] года ($p=0,022$). Анализ влияния односторонних и двусторонних интериктальных ЭР на оцениваемые показатели с поправкой на возраст также не выявил значимых различий между подгруппами.

Ограничением проведенного анализа является его потенциально недостаточная мощность в связи с небольшим объемом группы пациентов со склерозом гиппокампа ($n=32$) и сравниваемых подгрупп (односторонние ЭР — $n=18$, двусторонние ЭР — $n=14$), это повышает вероятность того, что не будут выявлены связи между переменными.

Обсуждение. По данным проведенного исследования существенных различий в клиничко-анамнестических характеристиках пациентов с односторонней и двусторонней ЭА височной локализации не выявлено. Обращает на себя внимание незначительное преобладание эпилептогенных структурных изменений мозга у пациентов с односторонней ЭА.

В ранее проведенных исследованиях на меньших выборках пациентов показано преобладание частоты фебрильных судорог у пациентов с односторонней ЭА [8, 9, 12], в то время как новообразования головного мозга ассоциировались с битемпоральной ЭА.



Структура эпилептогенных изменений по данным МРТ¹
The pattern of epileptiform changes according to MRI

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

В нашем исследовании фебрильные судороги при двусторонней ЭА встречались в 17,2% случаев, при односторонней — в 13,6% случаев. У 75% пациентов с опухолями мозга (менингиомы, астроцитомы) обнаружены двусторонние ЭР, однако в случаях с новообразованиями из группы LEAT лишь у 25% пациентов регистрировалась двусторонняя ЭА.

Ранее представленные сопоставления клиничко-анамнестических данных у пациентов со склерозом гиппокампа, сопровождающимся односторонней или двусторонней ЭА, не обнаружили различий в продолжительности заболевания, частоте БТКС и фебрильных судорог в анамнезе. При этом отмечалась тесная корреляция между поздним возрастом дебюта ФВЭ и регистрацией двусторонних межприступных ЭР. Возраст дебюта ФВЭ при односторонней ЭА составлял $10,1 \pm 7,9$ года, а при двусторонней ЭА — $13 \pm 9,2$ года ($p=0,02$) [13]. Сходные результаты были получены в работах G. Didato и соавт. [9] и H. Castro-Lima и соавт. [15].

В нашем исследовании возраст дебюта ФВЭ существенно не различался в группах пациентов с двусторонними и односторонними ЭР ($p=0,911$). При этом в обеих группах пациентов выявлена прямая значимая корреляционная связь между возрастом пациентов на момент дебюта ФВЭ и возрастом на момент обследования, а также обратная значимая корреляционная связь между возрастом пациентов на момент дебюта заболевания и его длительностью к моменту обследования. Пациенты с ранним дебютом ФВЭ были младше на момент обследования и имели большую длительность заболевания. В группе со склерозом гиппокампа и двусторонними интериктальными ЭР пациенты были старше пациентов с односторонними ЭР ($p=0,022$).

По данным литературы, у пациентов с двусторонней ЭА височной локализации отмечается большая частота приступов в месяц [9, 10, 13]. В проведенном нами исследовании мы не оценивали этот показатель из-за его высокой вариабельности. В исследовании A. Asadi-Pooya и соавт. [10] на большей выборке пациентов (420 пациентов

Таблица 5. Структурные изменения мозга на МРТ и ЭА по данным ЭЭГ у пациентов с ФВЭ, n (%)

Table 5. Structural brain changes on MRI and EA based on EEG in patients with FTLE, n (%)

Характеристика	Односторонняя ЭА ($n = 66$)	Двусторонняя ЭА ($n = 64$)	Уровень значимости (p)
Изменения на МРТ:			
отсутствуют	12 (18,2)	10 (15,6)	0,224
неспецифические	13 (19,7)	22 (34,4)	
потенциально эпилептогенные	1 (1,5)	2 (3,1)	
эпилептогенные	40 (60,6)	30 (46,9)	
Доминирующая височная область по данным ЭЭГ:			
правая	22 (33,3)	33 (51,6)	0,050
левая	44 (66,7)	31 (48,4)	

с односторонней ЭА и 120 пациентов с двусторонней ЭА) возраст дебюта и продолжительность заболевания между группами также не различались. Приступы с вторичным переходом в БТКС, как и в нашем исследовании, отмечались несколько чаще в группе с двусторонней ЭА височной локализации [10]. Нельзя исключить, что именно с большей частотой БТКС у пациентов с двусторонней ЭА связано большее количество ЧМТ в анамнезе. Около 75% пациентов, обратившихся за медицинской помощью из-за полученных во время приступа ЧМТ, страдали фокальной эпилепсией, из них в половине случаев — ФВЭ [16]. Необходимо учитывать, что около 50% ЧМТ упоминаются в медицинской документации лишь в контексте приступов [17]. Многие пациенты после ЧМТ не обращаются за медицинской помощью из-за социальной и профессиональной стигматизации [16].

При нейropsychологическом обследовании пациентов с ФВЭ обнаружено, что пациенты с двусторонней ЭА были значительно старше и имели большую продолжительность заболевания, чем пациенты с односторонней ЭА. В группе с односторонней ЭА было меньше женщин, а отягощенный по эпилепсии семейный анамнез встречался чаще. В ходе нейropsychологического тестирования пациенты с БИЭР демонстрировали когнитивные расстройства (преимущественно в домене памяти) [18].

По мнению многих авторов, наиболее частым клиническим отличием пациентов с двусторонними ЭР является меньшая частота возникновения ауры [10, 11, 19]. В исследовании E.Y. Joо и соавт. [11] при проведении позитронно-эмиссионной компьютерной томографии головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выделены две группы пациентов с односторонним и битемпоральным снижением интенсивности метаболизма и обнаружено, что у пациентов с двусторонним гипометаболизмом реже регистрировалась аура. В публикации R. Schulz и соавт. [19] пациенты с двусторонней ЭА также реже испытывали предчувствие приступа. Полагают, что тяжесть некоторых из приступов может препятствовать возможности вспомнить ауру.

В проведенном нами исследовании данное утверждение не получило своего подтверждения. Частота предчувствия приступов была сходной в обеих группах пациентов: при двусторонней ЭА — в 59,4% случаев, при односторонней ЭА — в 57,6%. В группе пациентов с двусторонними ЭР (n=64) связь между длительностью заболевания (14,50 [8,0; 27,0] года) и наличием ауры являлась статистически значимой (p=0,035).

Следует подчеркнуть высокую значимость оценки ЭА в височных областях у пациентов с ФВЭ и структурными

эпилептогенными изменениями головного мозга по данным нейровизуализации при отборе кандидатов для хирургического лечения эпилепсии [5, 6, 9]. Наибольшая эффективность хирургического лечения была установлена более чем при 70% ЭА и эпилептических приступов, зарегистрированных в течение продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга на стороне структурных эпилептогенных изменений головного мозга. Таким образом, подсчет числа ЭР с обоснованием их локализации имеет прогностическое значение на этапе обследования пациентов и определяет дальнейшую тактику лечения.

При структурных изменениях обеих височных долей или в случаях битемпоральных икталных паттернов приступов по данным ЭЭГ исходы хирургического лечения менее благоприятны по сравнению с результатами хирургического лечения пациентов с МРТ-позитивной формой односторонней височной эпилепсии [20].

В случаях равного распределения интериктальной ЭА в обеих височных областях возникают трудности с определением эпилептогенного очага и возможностью его радикального удаления. При лечении битемпоральной фармакорезистентной эпилепсии применяются такие методы хирургического лечения, как установка стимулятора блуждающего нерва (англ. *vagus nerve stimulation*, VNS) и глубокая стимуляция (англ. *deep brain stimulation*, DBS) гиппокампа или переднего ядра таламуса [20–22]. В качестве паллиативного метода оперативного вмешательства возможно проведение передней каллозотомии [23].

Некоторые авторы рассматривают одностороннюю и двустороннюю ЭА височной локализации как части нейрофизиологических проявлений ФВЭ [8]. Другие полагают, что это две группы заболеваний [9, 10]. На наш взгляд, четкой границы, разделяющей ФВЭ на группы с односторонней и двусторонней ЭА, не существует.

Заключение. При сопоставлении клинико-анамнестических данных у пациентов с односторонними и двусторонними ЭР височной локализации статистически значимых различий не выявлено. Длительность и дебют ФВЭ в нашей выборке не являлись предикторами двусторонней ЭА на ЭЭГ. По данным нейровизуализации отмечалось незначительное преобладание структурных эпилептогенных изменений головного мозга у пациентов с односторонней ЭА. Односторонняя ЭА превалировала в левой височной области. ЭР, исходящие из обеих височных областей, характеризовались отсутствием межполушарных различий. Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности разделения пациентов с ФВЭ на отдельные группы с односторонней и двусторонней ЭА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975 Mar;16(1):1-66. doi: 10.1111/j.1528-1157.1975.tb04721.x
2. Ergene E, Shih JJ, Blum DE, So NK. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy *Epilepsia*. 2000;41(2):213-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00142.x
3. Gollwitzer S, Scott CA, Farrell F, et al. The long-term course of temporal lobe epilepsy: From unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings. *Epilepsy Behav*. 2017;68:17-21. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.027
4. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(12):669-77. doi: 10.1038/nrneurol.2012.181
5. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, et al. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991 Mar-Apr;32(2):195-201. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05244.x
6. Blume WT, Borghesi JL, Lemieux JF. Interictal indices of temporal seizure origin. *Ann Neurol*. 1993 Nov;34(5):703-9. doi: 10.1002/ana.410340513

7. Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):1892-901. doi: 10.1111/epi.12856. Epub 2014 Nov 28.
8. Hirsch LJ, Spencer SS, Williamson PD, et al. Comparison of bitemporal and unitemporal epilepsy defined by depth electroencephalography. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):340-6. doi: 10.1002/ana.410300305
9. Didato G, Chiesa V, Villani F, et al. Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. *Seizure*. 2015 Sep;31:112-9. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.013. Epub 2015 Jul 26.
10. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M, Shahpari M. Clinical significance of bilateral epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2021 Jun;143(6):608-13. doi: 10.1111/ane.13402. Epub 2021 Feb 16.
11. Joo EY, Lee EK, Tae WS, Hong SB. Unitemporal vs bitemporal hypometabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2004 Jul;61(7):1074-8. doi: 10.1001/archneur.61.7.1074
12. Lim SH, So NK, Lüders H, et al. Etiologic factors for unitemporal vs bitemporal epileptiform discharges. *Arch Neurol*. 1991 Dec;48(12):1225-8. doi: 10.1001/archneur.1991.00530240029012
13. Janszky J, Rasonyi G, Clemens Z, et al. Clinical differences in patients with unilateral hippocampal sclerosis and unitemporal or bitemporal epileptiform discharges. *Seizure*. 2003 Dec;12(8):550-4. doi: 10.1016/s1059-1311(03)00069-4
14. Halasz P. The medial temporal lobe epilepsy is a bilateral disease – novel aspects. *J Epileptol*. 2016;24(2):141-55. doi: 10.1515/joeppi-2016-0010
15. Castro-Lima H, Passarelli V, Ribeiro ES, et al. Bilateral ictal EEG is associated with better memory outcome after hippocampal sclerosis surgery. *Epilepsia Open*. 2023 Dec;8(4):1532-40. doi: 10.1002/epi4.12834. Epub 2023 Oct 10.
16. Willems LM, Watermann N, Richter S, et al. Incidence, Risk Factors and Consequences of Epilepsy-Related Injuries and Accidents: A Retrospective, Single Center Study. *Front Neurol*. 2018 Jun 15;9:414. doi: 10.3389/fneur.2018.00414
17. Friedman DE, Gilliam FG. Seizure-related injuries are underreported in pharmacoresistant localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Jan;51(1):43-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02170.x. Epub 2009 Jun 10.
18. Baggio M, Danieli A, Crescentini C, et al. Neuropsychological Functioning in Bilateral versus Unilateral Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Sci*. 2023 Oct 29;13(11):1526. doi: 10.3390/brainsci13111526
19. Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, et al. Lack of aura experience correlates with bitemporal dysfunction in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001 Mar;43(3):201-10. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00195-9
20. Крылов ВВ, Гехт АБ, Лебедева АВ и др. Исходы хирургического лечения пациентов с двусторонней височной фармакорезистентной эпилепсией, подтвержденной магнитно-резонансной томографией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(4):29-37. doi: 10.54101/ACEN.2022.4.4 [Krylov VV, Gekht AB, Lebedeva AV, et al. Surgical outcomes in patients with drug-resistant bilateral temporal lobe epilepsy confirmed via magnetic resonance imaging. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(4):29-37. doi: 10.54101/ACEN.2022.4.4 (In Russ.)].
21. Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Jul;42(7):954-6. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007954.x
22. Choo SH, Park HR, Lee S, et al. Hippocampal deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy: Insights from bilateral temporal lobe and posterior epilepsy cases. *Seizure*. 2025 Jan;124:57-65. doi: 10.1016/j.seizure.2024.11.018. Epub 2024 Nov 29.
23. Касумов ВР, Берснев ВП, Касумов РД и др. Современные аспекты клиники, диагностики и хирургического лечения битемпоральной эпилепсии. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2011;(1):60-3. [Kasumov VR, Bersnev VP, Kasumov RD, et al. Present-day aspects of diagnosis, clinical course, and surgical management of bilateral epilepsy. *Uchenye zapiski SPbGMU imeni I.P. Pavlova*. 2011;(1):60-3 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

09.02.2025 / 05.05.2025 / 06.05.2025

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.

Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Глазова М.А. <https://orcid.org/0009-0003-6576-1345>.

Брутян А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

Дукуев У.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7083-2676>.

Беякова-Бодина А.И. <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Взаимосвязь и взаимовлияние психического состояния и репродуктивной функции женщин с бесплодием, проходящих терапию методом экстракорпорального оплодотворения



Николаевская А.О.¹, Тювина Н.А.², Балабанова В.В.², Василенко М.А.¹

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

¹Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; ²Россия, 1119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Бесплодие, являющееся эмоционально значимым психотравмирующим фактором, ставящим под угрозу реализацию ведущей биологической потребности женщины в материнстве, негативно отражается на ее психическом состоянии.

Применение метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с одной стороны, способствует преодолению бесплодия, а с другой — влечет за собой целый ряд нейропсихиатрических проблем.

Цель исследования — оценить в динамике по результатам катамнеза психическое состояние и репродуктивную функцию женщин с бесплодием, проходящих лечение методом ЭКО.

Материал и методы. В исследование вошли 190 психически здоровых женщин с бесплодием, проходящих лечение методом ЭКО, наблюдение проводилось в течение 2 лет. За этот период в результате ЭКО возникло 144 беременности (75,79%), из которых закончились родами 45 (31,25%), а большинство (76,32%) женщин продолжали страдать бесплодием. Эмоциональное состояние оценивалось в динамике, до проведения процедуры ЭКО и по ее завершении, с использованием шкал депрессии и тревоги Гамильтона.

Результаты. Наличие депрессии и тревоги до проведения процедуры ЭКО являлось фактором риска ее неблагоприятного исхода. Изначально наличие легкой депрессии (63,6% случаев) и тревоги (65,6%) чаще наблюдалось у женщин с неудачным ЭКО ($p \leq 0,01$), что, в свою очередь, способствовало ухудшению этих показателей до 69,7 и 70,7% соответственно ($p \leq 0,01$). В группе женщин с удачным исходом ЭКО изначально депрессия отмечалась у 26,7%, тревога — у 33,3%. Благополучные роды привели к стабилизации эмоционального состояния: депрессия сохранилась у 6,7% женщин, тревога — у 13,3% ($p \leq 0,01$). Благоприятный исход ЭКО в целом повышал уровень удовлетворенности браком ($p \leq 0,01$) и гармонизировал супружеские отношения.

Заключение. Бесплодие, связанные с ним длительные и тягостные обследования и оперативные вмешательства, процедура ЭКО и ее неудачный исход способствуют возникновению депрессивных и тревожных нарушений, которые, в свою очередь, оказывают отрицательное влияние на возможность как зачатия, так и вынашивания беременности, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Эти психосоматические механизмы необходимо учитывать при диагностике бесплодия и выборе терапевтической тактики.

Ключевые слова: бесплодие; беременность; репродуктивный статус; экстракорпоральное оплодотворение; тревожно-депрессивные нарушения.

Контакты: Ангелина Олеговна Николаевская; nikolaevskayaao@kursksmu.net

Для ссылки: Николаевская АО, Тювина НА, Балабанова ВВ, Василенко МА. Взаимосвязь и взаимовлияние психического состояния и репродуктивной функции женщин с бесплодием, проходящих терапию методом экстракорпорального оплодотворения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-26-32

Interrelation and mutual influence of mental health and reproductive function in women with infertility undergoing in vitro fertilization therapy

Nikolaevskaya A.O.¹, Tyuvina N.A.², Balabanova V.V.², Vasilenko M.A.¹

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk;

²Department of Psychiatry and Narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹3, K. Marksa St., Kursk 305041, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 1119021, Russia

Infertility, as an emotionally significant and psychologically traumatic factor that threatens the fulfillment of a woman's fundamental biological need for motherhood, has a negative impact on mental health. In vitro fertilization (IVF), while providing a method to overcome infertility, also entails a few neuropsychiatric challenges.

Objective: to assess the dynamics of mental health and reproductive function in women with infertility undergoing IVF treatment, based on long-term follow-up.

Material and methods. The study included 190 mentally healthy women with infertility undergoing IVF treatment, observed over a two-year period. During this time, IVF led to 144 pregnancies (75.79%), of which 45 (31.25%) resulted in live births, while the majority (76.32%) remained infertile. Emotional state was assessed using the Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales, before and after the IVF procedure.

Results. Preexisting depression and anxiety were significant risk factors for unsuccessful IVF outcomes. Initially mild depression (63.6%) and anxiety (65.6%) were more common in women whose IVF procedures failed ($p \leq 0.01$), with these rates increasing post-failure to 69.7% and 70.7% respectively ($p \leq 0.01$). Among women with successful IVF, preexisting depression and anxiety were present in 26.7% and 33.3% respectively. Successful childbirth led to stabilization of emotional state and depression persisted in 6.7% of women and anxiety in 13.3% ($p \leq 0.01$). A successful IVF outcome was also associated with increased marital satisfaction and improved spousal relationships ($p \leq 0.01$).

Conclusion. Infertility, the burdensome diagnostic procedures and surgeries associated with it, and the psychological strain of IVF—especially after unsuccessful attempts—contribute to the development of depressive and anxiety disorders. These, in turn, negatively affect the chances of conception and pregnancy maintenance, even with assisted reproductive technologies. These psychosomatic interactions must be considered in the diagnosis of infertility and in selecting appropriate treatment strategies.

Keywords: infertility; pregnancy; reproductive status; in vitro fertilization; anxiety-depressive disorders.

Contact: Angelina Olegovna Nikolaevskaya; nikolaevskayaao@kursksmu.net

For reference: Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Balabanova VV, Vasilenko MA. Interrelation and mutual influence of mental health and reproductive function in women with infertility undergoing in vitro fertilization therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-26-32

Всемирная организация здравоохранения относит бесплодие, затрагивающее, по разным данным, 20–30% женского населения, к числу глобальных проблем здравоохранения [1, 2].

Высокотехнологичные методы вспомогательной репродукции в последние десятилетия сделали возможной реализацию репродуктивного потенциала женщин с бесплодием, однако актуализировали целый ряд морально-этических, социально-психологических, культурно-религиозных, нейropsychиатрических проблем [3, 4].

Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), неоднозначны. Многие авторы относят беременность, наступившие вследствие ЭКО, к группе высокого риска возникновения различных осложнений, таких как патологическое течение беременности и родов по сравнению с естественно наступившей беременностью [5, 6], невынашивание беременности, наступившей вследствие ЭКО [6], более частая заболеваемость детей, рожденных с помощью ВРТ [7], повышенный риск инвалидизирующих заболеваний у таких детей [6]. С другой стороны, высокая личностная значимость для женщины наступления беременности в ситуации бесплодия и последующее рождение ребенка способствуют формированию в таких семьях глубокой эмоциональной привязанности и гармонизации внутрисемейных взаимоотношений [8, 9].

Несмотря на то что в результате ЭКО в мире родилось более 7 млн человек, до сих пор нерешенными остаются вопросы психического благополучия женщин, проходящих терапию методом ЭКО [10]. Речь идет о формировании невротических расстройств, коморбидном течении депрессивных и тревожных состояний психогенной природы у женщин, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО [11]. В ряде исследований установлены колебания эмоционального состояния и нарушение сексуальных отношений у женщин с бесплодием в программе ВРТ [12], повышенный уровень психологической нагрузки среди женщин,

проходящих терапию бесплодия методом ЭКО, что может негативно влиять на ее исход [13–18].

Цель исследования — по результатам катамнеза оценить в динамике психическое состояние и репродуктивную функцию женщин с бесплодием, проходящих лечение методом ЭКО.

Материал и методы. В течение 2 лет наблюдались 190 психически здоровых женщин с бесплодием, проходящих лечение методом ЭКО. Все женщины находились под наблюдением гинекологов, консультировались психиатром, медицинским психологом. Возраст женщин составлял от 21 года до 40 лет.

Критерии включения в исследование: диагноз «женское бесплодие» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — N97), который устанавливался врачом акушером-гинекологом согласно действующим критериям.

Обследованные были разделены на две группы: 1-я — женщины с первичным бесплодием ($n=123$); 2-я — женщины со вторичным бесплодием ($n=67$). В это исследование не включались женщины с бесплодием неустановленной этиологии (идиопатическим), тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями, а также наблюдающиеся у психиатра по поводу психических расстройств.

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

Таблица 1. *Исходы беременностей, наступивших в результате ЭКО, n (%)*Table 1. *Pregnancy outcomes following IVF, n (%)*

Исходы беременности	1-я группа – женщины с первичным бесплодием (n=123)	2-я группа – женщины со вторичным бесплодием (n=67)	Всего (n=190)
Всего беременностей вследствие ЭКО	102 (100)	42 (100)	144 (100)
Завершились родами:			
всего	31 (30,39)	14 (33,33)	45 (31,25)
самопроизвольные роды	14 (45,17)	5 (35,72)	19 (42,2)
кесарево сечение	17 (54,83)	9 (64,28)	26 (57,8)
Неразвивающаяся на раннем сроке беременность	30 (29,41)	13 (30,95)	43 (29,9)
Выкидыш (самопроизвольный аборт)	41 (40,19)	15 (35,71)	56 (38,8)
Угрожающий ранний выкидыш (частотное распределение)	55 (53,92)	19 (45,23)	74 (51,38)

для оценки уровня депрессии, уровень тревоги – с использованием шкалы Гамильтона для оценки уровня тревожности. Другими психодиагностическими инструментами были тест-опросник удовлетворенности браком В.В. Столина, Т.Л. Романовой, Г.П. Бутенко, Фрайбургский личностный опросник.

Учитывая тот факт, что лечение бесплодия методом ЭКО для супружеской пары – стрессовый период, влияющий на эмоциональное и физиологическое состояние женщины [19], а наиболее частыми психическими нарушениями у бесплодных женщин являются снижение настроения и тревожные проявления [20, 21], особенно в случаях неудавшегося ЭКО [22, 23], были рассмотрены отдельные показатели психического состояния в начале терапии и по истечении двухлетнего периода.

Результаты. Исходы беременностей, наступивших в результате ЭКО, представлены в табл. 1.

Всего в 1-й и 2-й группах было зарегистрировано 102 (82,9%) и 42 (62,7%) беременности, что указывает на более высокую частоту беременности при первичном бесплодии ($p \leq 0,01$). Из 144 беременностей вследствие ЭКО родами завершилось всего 31,25% случаев. Прервавшаяся беременность наблюдалась в 68,75% случаев. В обеих группах беременность часто протекала с угрозой невынашивания, что требовало стационарирования больных в отделение патологии беременности.

К разным исходам беременностей вследствие ЭКО приводили акушерские и соматические осложнения (табл. 2).

Как видно из представленных данных, беременность вследствие ЭКО протекала с акушерскими и соматическими осложнениями. Наиболее часто встречались отеки, вызванные беременностью (27%), нарушения жирового обмена (25,7%).

Несмотря на достаточно высокую частоту беременностей в результате проведения процедуры ЭКО (75,79%), родивших женщин было всего 23,68%; это означает, что 76,32% продолжают страдать бесплодием.

Анализ динамики эмоционального состояния по Шкале депрессии Гамильтона (табл. 3) показал, что в группе женщин, у которых были роды, нормотимия исходно отмечалась у 73,3% пациенток и в случае родов вследствие ЭКО достигала 93,3%, что значительно отличалось от группы женщин с неудачными исходами ЭКО. Средний балл по шкале Гамильтона у 14 из 33 женщин, у которых были роды, составил 4,14, что можно расценивать как субпороговый уровень легкой депрессии. Через 2 года после родов проявления легкого депрессивного синдрома отмечены только в 6,7% случаев.

В группе женщин с неудачным исходом ЭКО чаще (в 63,6% случаев), чем в группе с родами вследствие ЭКО, отмечался легкий депрессивный синдром. Неудачный исход процедуры ЭКО усугубил психическое состояние еще в 6,1% случаев.

Таким образом, изначальный депрессивный фон негативно влияет на течение и исход ЭКО.

Как видно из данных табл. 4, отсутствие тревожности чаще отмечалось у родивших женщин, участвующих в процедуре ЭКО, чем у женщин с неудачным ЭКО. Рождение ребенка сопровождалось регрессом тревоги у 9 (20%) женщин. При неудачном исходе нарастала частота легкого тревожного синдрома.

Оценка удовлетворенности браком в супружеских парах позволила выявить характеристики, представленные в табл. 5.

Таблица 2. *Осложнения беременности, наступившей в результате ЭКО, n (%)*Table 2. *Complications of pregnancy after IVF, n (%)*

Показатель	Число пациенток (n=190)
Число беременностей	144 (75,8)
Число родов	45 (31,25)
Осложнения:	
истмико-цервикальная недостаточность, серкляж шейки матки	24 (16,7)
отеки, вызванные беременностью	39 (27)
нарушение жирового обмена	37 (25,7)
преждевременный разрыв плодных оболочек	14 (9,72)
гестационный сахарный диабет	28 (19,4)
гестационная анемия	27 (18,75)
гестационная артериальная гипертензия	26 (18,05)
многоводие	28 (19,4)
маловодие	18 (12,5)
внутриутробное инфицирование	21 (14,6)
преэклампсия	6 (4,2)
плацентарные нарушения	7 (5,06)
синдром задержки развития плода	6 (4,2)

В целом обследованные женщины первоначально и спустя 2 года после включения в исследование оценивали свой брак позитивно согласно тесту-опроснику удовлетворенности браком В.В. Столина, Т.Л. Романовой, Г.П. Бутенко, однако уровень оценки был в основном достаточно низкий. Благоприятный исход ЭКО способствовал гармонизации супружеских взаимоотношений: на 31,1% возросло число высоко удовлетворенных браком женщин, на 22,2% уменьшилось число частично удовлетворенных браком женщин. При неудачных результатах ЭКО значимых колебаний качества супружеских отношений выявлено не было.

При сравнении показателей Фрайбургского личностного опросника у женщин с неудачным результатом ЭКО

и родивших женщин были установлены высокие значения показателей невротичности, спонтанной и реактивной агрессивности, депрессивности и раздражительности ($p \leq 0,05$) у женщин с неудачным результатом ЭКО. В психологической интерпретации таких женщин можно охарактеризовать как эмоционально неустойчивых, легко уязвимых, склонных к бурному выражению своих чувств и агрессии. Завышенные средние значения по шкале «Депрессивность» свидетельствуют о пониженном общем фоне настроения, пессимистичных взглядах на жизненные события, в том числе в перспективе. Психологическое состояние женщины имеет большое значение для регуляции ее поведения и социальной адаптации.

Обсуждение.

По результатам клинико-катамнестического обследования 190 психически здоровых женщин с бесплодием, проходящих лечение методом ЭКО, удалось охарактеризовать их репродуктивную функцию и психическое состояние в динамике и показать взаимосвязь и взаимовлияние этих параметров.

Гармоничные представления обследованных женщин о родительской функции, желание реализовать себя в материнстве способствовали обращению за лечением бесплодия к гинекологам и, в случае невозникновения спонтанной беременности, — согласию на процедуру ЭКО.

В результате проведения лечебных мероприятий в течение 2 лет возникло 144 беременности, однако число родов было небольшим (31,25% случаев). Из общего числа родов в результате ЭКО в 57,8% случаев было проведено кесарево сечение (по медицинским показаниям). Более половины беременностей не завершились родами из-за патологического их течения: 51,38% случаев беременности протекали с угрозой невынашивания, 29,9% — перестали развиваться на раннем сроке и требовали прерывания, у 38,8% женщин произошел выкидыш. В совокупности у 52,1% женщин бесплодие продолжалось, что являлось психической травмой, способствующей развитию невротических реакций дезадаптации [24, 25].

Беременности вследствие ЭКО протекали с акушерскими и соматическими осложнениями. Наиболее часто встречались отеки, вызванные беременностью (27%), нарушения жирового обмена (25,7%). Длительное обследование в связи с бесплодием, участие в цикле вспомогательной репродукции, неудачные исходы наступивших беременностей, угроза невына-

Таблица 3. *Наличие и тяжесть депрессивного синдрома по шкале Гамильтона при разных исходах ЭКО в динамике, n (%)*

Table 3. *Prevalence and severity of depressive syndrome (according to Hamilton scale) by IVF outcome over time, n (%)*

Наличие и тяжесть депрессивного синдрома	Роды вследствие ЭКО (n=45)		Неудачные исходы ЭКО (n=99)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Отсутствие	33 (73,3)*	42 (93,3)	33 (36,4)	30 (30,3)
Легкий депрессивный синдром	12 (26,7)*	3 (6,7)	63 (63,6)	69 (69,7)

Примечание. * — $p \leq 0,01$ в сравнении с неудачными исходами ЭКО.

Таблица 4. *Наличие и уровень тревожности по шкале тревоги Гамильтона у женщин при разных исходах ЭКО в динамике, n (%)*

Table 4. *Prevalence and severity of anxiety (according to Hamilton Anxiety Scale) by IVF outcome over time, n (%)*

Выраженность тревоги	Роды вследствие ЭКО (n=45)		Неудачные исходы ЭКО (n=99)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Тревоги нет	30 (66,7)*	39 (86,7)	34 (34,4)	29 (29,3)
Легкая тревога	15 (33,3)*	6 (13,3)	65 (65,6)	70 (70,7)

Примечание. * — $p \leq 0,01$ в сравнении с неудачными исходами ЭКО.

Таблица 5. *Удовлетворенность браком у женщин при разных исходах ЭКО, n (%)*

Table 5. *Marital satisfaction in women with different IVF outcomes, n (%)*

Уровень удовлетворенности	Роды вследствие ЭКО (n=45)		Неудачные исходы ЭКО (n=99)	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
Низкий	9 (20)	5 (11,1)	22 (22,2)	25 (25,2)
Частичный (средний)	29 (64,4)	19 (42,2)*	58 (58,6)	63 (63,6)
Высокий	7 (15,6)	21 (46,7)*	19 (19,2)	11 (11,5)

Примечание. * — $p \leq 0,01$ в сравнении с исходным значением.

шивания, акушерские и соматические проблемы представляли для женщин эмоционально значимую ситуацию [26].

Согласно данным литературы, наиболее частыми при бесплодии являются тревожные и депрессивные симптомы [27].

В результате исследования были проанализированы отдельные показатели депрессии и тревоги в начале терапии бесплодия и по истечении двухлетнего периода, установленны факторы, влияющие на динамику этих показателей. Первоначальный уровень настроения у женщин с беременностью вследствие ЭКО соответствовал нормотимии в 77,3% случаев. У 26,7% женщин отмечался легкий депрессивный синдром. Удачное родоразрешение приводило к стабилизации психического состояния в 93,3% случаев. Полагаем, что данный факт свидетельствует о психогенных причинах развития депрессии у женщин, участвующих в процедуре ЭКО [28]. По субъективным ощущениям пациенток, существенное влияние на них оказывали обеспокоенность результатом ЭКО, опасения за состояние здоровья потенциального ребенка и собственное физическое благополучие. Рождение ребенка положительно влияло на состояние женщин, однако полной нормализации не наблюдалось. Вектор переживаний после родов смещался в сторону беспокойства за жизнь и состояние здоровья новорожденного: осложнения в родах, акушерская патология приводили к необходимости выхаживания ребенка в условиях отделения патологии новорожденных и реанимации [29].

Послеродовой период — период повышенного риска возникновения послеродовой депрессии, который возрастает при наличии депрессии в анамнезе [30]. Другими значимыми факторами риска являются: отсутствие социальной поддержки во время беременности; стрессовые ситуации и беспокойство, особенно в III триместре беременности и после родов; проведенное кесарево сечение; проблемы, связанные со здоровьем ребенка. Низкий уровень эстрогенов в послеродовом периоде, окончание беременности, изменение социальной роли, качества супружеских отношений, депривация сна могли повлиять на присутствие депрессивной симптоматики [28].

Уровень тревоги у родильниц, участвовавших в процедуре ЭКО, соответствовал норме в 66,7% случаев. Легкая, ситуативная тревога отмечалась в 33,3% случаев. Рождение ребенка гармонизировало состояние у 20% женщин.

При неудачных исходах ЭКО изначально уровень настроения в 63,6% случаев соответствовал критериям легкого депрессивного синдрома, после прерывания беременности показатель составил 69,7%. Уровень тревоги у женщин с неудачным исходом ЭКО также изначально был выше, чем у женщин с успешными родами: 65,6% женщин до беременности и 70,7% после прерывания отмечали проявления легкого тревожного синдрома. Наличие депрессии и тревоги во время беременности могло способствовать ее патологическому течению по психосоматическому механизму [31].

В проведенном исследовании женщины в целом позитивно оценивали характер внутрисемейных взаимоотношений, однако большинство из них брак устраивал лишь частично. Рождение ребенка способствовало лучшей удовлетворенности браком. При неудачных результатах ЭКО уровень удовлетворенности браком изначально был ниже и еще более уменьшился после прерывания беременности.

Личностные характеристики женщин с неудачным результатом ЭКО отличались завышенными показателями невротичности, спонтанной и реактивной агрессивности, депрессивности и раздражительности. В психологическом смысле такие женщины характеризуются как эмоционально неустойчивые, легко ранимые, склонные к бурному выражению своих чувств, агрессии [32]. При клиническом исследовании они обнаруживали трудности установления терапевтического контакта, были раздражены вопросами об их репродуктивном здоровье, демонстрировали негативизм, отказные реакции, были торопливы, неусидчивы. Завышенные средние значения по шкале «Депрессивность» свидетельствуют о пониженном общем фоне настроения, пессимистичных взглядах на жизненные события, в том числе в перспективе [31].

Таким образом, исходный уровень депрессии, тревоги, личностных и невротических показателей выше в группе женщин с патологически протекавшей беременностью и неудачным результатом ЭКО, что свидетельствует о влиянии психического состояния на течение беременности по психосоматическому механизму и требует психотерапевтического сопровождения всей процедуры ЭКО (в частности, проведения когнитивно-поведенческой психотерапии) [33]. В свою очередь неудавшаяся попытка ЭКО является психотравмирующим фактором, способствующим возникновению тревожно-депрессивных, невротических расстройств, изменений эмоциональной и физической близости, также нуждающихся в психотерапевтической коррекции [34–36].

Заключение. Проведенное исследование позволило сформировать представления о взаимосвязи и взаимовлиянии психического состояния женщин и их репродуктивной функции, раскрыть отдельные психологические характеристики женщин, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО. Длительное рутинное обследование и лечение бесплодия, участие в процедуре ЭКО, неудачный его исход приводят к развитию психологически понятных переживаний: депрессивных и тревожных нарушений, эмоциональной неустойчивости. С другой стороны, наличие тревожно-депрессивной симптоматики оказывает отрицательное влияние как на возможность зачатия, так и на вынашивание беременности, в том числе наступившей в результате ЭКО. Подобные психоэндокринные (психосоматические) механизмы необходимо учитывать при диагностике бесплодия и выборе терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bai CF, Sun JW, Li J, et al. Gender differences in factors associated with depression in infertility patients. *J Adv Nurs*. 2019 Dec;75(12):3515–24. doi: 10.1111/jan.14171. Epub 2019 Sep 10.

2. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, et al. Dietary Supplements for Female Infertility: A Critical Review of Their Composition. *Nutrients*. 2021 Oct 11;13(10):3552. doi: 10.3390/nu13103552

3. Наку ЕА, Ковас ЮВ, Бохан ТГ и др. Факторы негативных психоэмоциональных состояний женщин, проходящих лечение бесплодия по программе ЭКО. *Сибирский психологический журнал*. 2017;63:119–35.

- doi: 10.17223/17267080/63/9. EDN YKWDPP [Naku EA, Kovas YuV, Bokhan TG, et al. Factors of negative psycho-emotional states of women undergoing IVF treatment. *Sibirskiy psikhologicheskii zhurnal = Siberian Psychological Journal*. 2017;63:119-35. doi: 10.17223/17267080/63/9. EDN YKWDPP (In Russ.)].
4. Тювина НА, Николаевская АО. Психоневрологические, морально-этические и социокультурные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):104-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-104-110 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Assisted reproductive technologies: psychoneurological, moral-ethical, and socio-cultural aspects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):104-10. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-104-110 (In Russ.)].
5. Александрова НВ, Донников АЕ. Использование современных ДНК-технологий в прогнозировании акушерских осложнений при беременности высокого риска. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012;1(48):42-7. EDN PLVCIH [Aleksandrova NV, Donnikov AE. Use of modern DNA technologies in predicting obstetric complications in high-risk pregnancies. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass*. 2012;1(48):42-7. EDN PLVCIH (In Russ.)].
6. Назаренко ТА, Мишиева НГ. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 207 с. ISBN 978-5-98322-673-9. EDN QLYANF [Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age: ways to solve the problem. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 207 p. ISBN 978-5-98322-673-9. EDN QLYANF (In Russ.)].
7. Finnström O, Källen B, Lindam A, et al. Maternal and child outcome after *in vitro* fertilization — a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 May;90(5):494-500. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01088.x. Epub 2011 Mar 16.
8. Малышкина АИ, Матвеева ЕА, Филькина ОМ, Ермакова ИС. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):39-45. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45. EDN YZDVRR [Malyshkina AI, Matveeva YeA, Filkina OM, Yermakova IS. The health status of children born after *in vitro* fertilization in their first 12 months of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):39-45. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45. EDN YZDVRR (In Russ.)].
9. Braakhekke M, Scholten I, Mol F, et al. Selective outcome reporting and sponsorship in randomized controlled trials in IVF and ICSI. *Hum Reprod*. 2017 Oct 1;32(10):2117-22. doi: 10.1093/humrep/dex273
10. Николаевская АО, Тювина НА, Балабанова ВВ, Морозова ВД. Психическое состояние и репродуктивная функция в динамике у женщин с бесплодием. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2024;17(12):1453-64. doi: 10.33920/med-01-2412-07. EDN CIJWJL [Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Balabanova VV, Morozova VD. Mental state and reproductive function in dynamics in women with infertility. *Vestnik neurologii, psikhiiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;17(12):1453-64. doi: 10.33920/med-01-2412-07. EDN CIJWJL (In Russ.)].
11. Петрова НН, Подольхов ЕН, Гзгзян АМ, Ниаури ДА. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*. 2013;(2):42-9. [Petrova NN, Podolkhov EN, Gzgzyan AM, Niauri DA. Mental disorders and personality-psychological characteristics in women with infertility during IVF treatment. *Obozreniye psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii = Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(2):42-9 (In Russ.)].
12. Гарданова ЖР, Некрасов МА, Разуваева ТН и др. Особенности копинг-стратегий и сексуального поведения у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2022;(11):859-69. doi: 10.33920/med-01-2211-04. EDN AFXIYP [Gardanova ZhR, Nekrasov MA, Razuvaeva TN, et al. Features of coping strategies and sexual behavior in women in an *in vitro* fertilization program. *Vestnik neurologii, psikhiiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022;(11):859-69. doi: 10.33920/med-01-2211-04. EDN AFXIYP (In Russ.)].
13. Van den Broeck U, D'Hooghe T, Enzlin P, Demyttenaere K. Predictors of psychological distress in patients starting IVF treatment: infertility-specific versus general psychological characteristics. *Hum Reprod*. 2010 Jun;25(6):1471-80. doi: 10.1093/humrep/deq030. Epub 2010 Mar 25.
14. Gdanska P, Drozdowicz-Jastrzebska E, Grzechocinska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginek Pol*. 2017;88(2):109-12. doi: 10.5603/GP.a2017.0019
15. Bai CF, Cui NX, Xu X, et al. Effectiveness of two guided self-administered interventions for psychological distress among women with infertility: a three-armed, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2019 Jul 8;34(7):1235-48. doi: 10.1093/humrep/dez066
16. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, et al. The effect of anxiety and depression on the outcome of *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1420-3. doi: 10.1093/humrep/16.7.1420
17. Quant HS, Zapantis A, Nihsen M, et al. Reproductive implications of psychological distress for couples undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov;30(11):1451-8. doi: 10.1007/s10815-013-0098-7. Epub 2013 Sep 17.
18. Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, et al. The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? *PLoS One*. 2020 Dec 14;15(12):e0242024. doi: 10.1371/journal.pone.0242024
19. Гарданова ЖР, Хритинин ДФ, Воронина ТИ, Лапина ВС. Особенности внутрисемейных отношений в бесплодном браке в программе экстракорпорального оплодотворения. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2021;(12):900-9. doi: 10.33920/med-01-2112-01. EDN TPWXIF [Gardanova ZhR, Khritinin DF, Voronina TI, Lapina VS. The features of intrafamilial relationships in infertile marriage in the *in-vitro* fertilization (IVF) program. *Vestnik neurologii, psikhiiatrii i neyrokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021;(12):900-9. doi: 10.33920/med-01-2112-01. EDN TPWXIF (In Russ.)].
20. Gao L, Qu J, Wang AY. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol*. 2020 Nov;38(5):497-508. doi: 10.1080/02646838.2019.1652730. Epub 2019 Aug 14.
21. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):582-7. doi: 10.1093/humrep/dew351
22. Xu H, Ouyang N, Li R, et al. The effects of anxiety and depression on *in vitro* fertilization outcomes of infertile Chinese women. *Psychol Health Med*. 2017 Jan;22(1):37-43. doi: 10.1080/13548506.2016.1218031. Epub 2016 Aug 12.
23. Capuzzi E, Caldiroli A, Ciscato V, et al. Is *in vitro* fertilization (IVF) associated with perinatal affective disorders? *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:271-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.006. Epub 2020 Aug 13.
24. Dourou P, Gourounti K, Lykeridou A, et al. Quality of Life among Couples with a Fertility Related Diagnosis. *Clin Pract*. 2023 Feb 9;13(1):251-63. doi: 10.3390/clinpract13010023
25. Peterson BD, Almeida V, Mesquita-Guimaraes J, Costa ME. Dyadic dynamics of perceived social support in couples facing infertility. *Hum Reprod*. 2014 Jan;29(1):83-9. doi: 10.1093/humrep/det403. Epub 2013 Nov 11.
26. Zivaridelavar M, Kazemi A, Kheirabadi GR. The effect of assisted reproduction treatment on mental health in fertile women. *J Educ Health Promot*. 2016 Jun 23;5:9. doi: 10.4103/2277-9531.184552

27. Hecht LM, Joseph-Mofford G, Iacobelli R, et al. Anxiety, depression, and infertility-specific distress among women with female factor infertility. *J Health Psychol.* 2024 Feb 27;13591053241235092. doi: 10.1177/13591053241235092. Epub ahead of print.
28. Абрамченко ВВ. Психосоматическое акушерство. Санкт-Петербург: СОТИС; 2001. 320 с.
[Abramchenko VV. Psychosomatic obstetrics. Saint Petersburg: SOTIS; 2001. 320 p. (In Russ.)].
29. Николаевская АО, Тювина НА, Балабанова ВВ. Влияние психического состояния женщин с бесплодием на их репродуктивный статус. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71
[Nikolaevskaya AO, Tyuvina NA, Balabanova VV. The influence of the mental state of women with infertility on their reproductive status. *Neurologiya, neuropsychiatry, psychosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-64-71 (In Russ.)].
30. Тювина НА. Психические заболевания: клиника, лечение, профилактика. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 208 с.
[Tyuvina NA. Mental illnesses: clinical features, treatment, prevention. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 208 p. (In Russ.)].
31. Николаевская АО, Дралова АГ. Влияние бесплодия на сексуальную функцию женщин. В сб.: Актуальные вопросы пограничной психической патологии (биопсихосоциальный подход): Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию кафедры психиатрии и психосоматики, Курск, 18–19 мая 2023 года. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2023. С. 36–8. EDN PLOHGM
[Nikolaevskaya AO, Dralova AG. The impact of infertility on female sexual function. In: Current issues of borderline mental pathology (biopsychosocial approach): Proceedings of the II All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 20th anniversary of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Kursk, May 18–19, 2023. Kursk: Kursk State Medical University; 2023. P. 36–8. EDN PLOHGM (In Russ.)].
32. Лещинская СБ, Стоянова ИЯ, Бокхан ТГ. Взаимодействие родителей, их психическое здоровье и отношение к ребенку в контексте проблем и ресурсов семьи с нарушением репродуктивного здоровья. *Вестник психотерапии.* 2021;1(78):79-97. EDN SVGFJQ
[Leshchinskaya SB, Stoyanova IYa, Bokhan TG. Interaction between parents, their mental health and attitude towards the child in the context of the strengths and weaknesses of families with reproductive health problems. *Vestnik psikhoterapii* = *Bulletin of Psychotherapy.* 2021;1(78):79-97. EDN SVGFJQ (In Russ.)].
33. Li YQ, Shi Y, Xu C, Zhou H. Cognitive behavioural therapy improves pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021 Nov;49(11):3000605211050798. doi: 10.1177/03000605211050798
34. Стеньяева НН, Хритинин ДФ. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский оппонент.* 2021;3(15):49-52. EDN VCDRJE
[Stenyaeva NN, Khritinin DF. Mixed anxiety-depressive disorders in women in assisted reproductive technology programs. *Meditsinskiy opponent* = *Medical Opponent.* 2021;3(15):49-52. EDN VCDRJE (In Russ.)].
35. Гарданова ЖР, Некрасов МА, Разуваева ТН и др. Нарушение сексуального поведения у женщин с бесплодием в программе экстракорпорального оплодотворения при аффективных нарушениях. *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования.* 2023;12(1A):200-8. doi: 10.34670/AR.2023.39.24.020. EDN ISZLDD
[Gardanova ZhR, Nekrasov MA, Razuvaeva TN, et al. Violation of sexual behavior in women with infertility in the *in vitro* fertilization program for affective disorders. *Psikhologiya. Istoriko-kriticheskie obzory i sovremennye issledovaniya* = *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches.* 2023;12(1A):200-8. doi: 10.34670/AR.2023.39.24.020. EDN ISZLDD (In Russ.)].
36. Sharma A, Shrivastava D. Psychological Problems Related to Infertility. *Cureus.* 2022 Oct 15;14(10):e30320. doi: 10.7759/cureus.30320

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.02.2025 / 29.05.2025 / 30.05.2025

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.

Николаевская А.О. <https://orcid.org/0000-0002-5150-4765>

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Балабанова В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7420-9585>

Василенко М.А. <https://orcid.org/0009-0006-5829-017X>

Нарушение автономной регуляции кардиоваскулярной системы и другие немоторные проявления болезни Паркинсона



Пилипович А.А., Воробьева О.В., Макаров С.А.

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

У большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) имеется автономная кардиоваскулярная дисфункция (недостаточность), которая вместе с другими немоторными проявлениями отрицательно влияет на качество жизни и течение заболевания.

Цель исследования — оценка взаимосвязи автономной кардиоваскулярной дисфункции с другими немоторными симптомами БП.

Материал и методы. Обследованы 252 пациента с БП I–III стадии по Хен и Яру. Были проведены: опрос, направленный на выявление симптомов ортостатической интолерантности (ОИ), ортостатическая проба, также использовались Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS I–IV), Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Опросник немоторных симптомов (Non-motor Symptoms Questionnaire, NMSQ), шкалы депрессии Бека, тревоги Спилберга, оценки тяжести диспепсии Глазго (Glasgow Dyspepsia Severity Score, GDSS), желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), Бристольская шкала формы кала (Bristol Stool Form Scale, BSFS) и урологическая шкала (International Prostate Symptom Score, IPSS). Части пациентов ($n=31$) проведено исследование вариабельности ритма сердца (BPC).

Результаты. У пациентов с симптомами ОИ (35,3% всех участников) выявлялись худшие немоторные показатели UPDRS I ($p<0,0001$), когнитивные, аффективные нарушения, нарушения сна, результаты по NMSQ ($p=0,038$), MMSE ($p=0,007$), IPSS ($p=0,006$), GDSS ($p<0,0001$), GSRS ($p=0,004$) и склонность к запорам по BSFS ($p=0,001$; U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок). Значимые отрицательные корреляции BPC (TP, LF, HF, SDNN, RMSSD) были связаны с теми же немоторными показателями UPDRS, шкал депрессии и тревоги, GSRS и IPSS.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии у трети пациентов с БП I–III стадии клинических проявлений нарушений автономной регуляции, которые вовлекают сердечно-сосудистую систему, а также желудочно-кишечный тракт и мочевой пузырь и тесно связаны с другими немоторными симптомами БП единым нейродегенеративным процессом, охватывающим как центральные, так и периферические структуры нервной системы. Мы полагаем, что симптомы ОИ можно считать одним из клинических маркеров начинающейся обширной автономной недостаточности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные расстройства; автономная недостаточность; автономная сердечно-сосудистая дисфункция; ортостатическая гипотензия; ортостатическая интолерантность; вариабельность ритма сердца.

Контакты: Сергей Антонович Макаров; makarovmed@gmail.com

Для ссылки: Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА. Нарушение автономной регуляции кардиоваскулярной системы и другие немоторные проявления болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):33–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-33-40

Autonomic cardiovascular dysregulation and other non-motor manifestations of Parkinson's disease
Pilipovich A.A., Vorob'eva O.V., Makarov S.A.

Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Most patients with Parkinson's disease (PD) experience autonomic cardiovascular dysfunction (insufficiency), which, together with other non-motor manifestations, negatively affects quality of life and disease progression.

Objective: to assess the relationship between autonomic cardiovascular dysfunction and other non-motor symptoms of PD.

Material and methods. A total of 252 patients with PD Hoehn and Yahr stages I–III were examined. The evaluation included: a questionnaire aimed at identifying symptoms of orthostatic intolerance (OI), orthostatic test, evaluation using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS I–IV), the Schwab and England Activities of Daily Living Scale (Sch&En), the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), the Beck Depression Inventory, the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, the Glasgow Dyspepsia Severity Score (GDSS), the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), the Bristol Stool Form Scale (BSFS), and the International Prostate Symptom Score (IPSS). A subset of patients ($n=31$) underwent heart rate variability (HRV) assessment.

Results. Among patients with OI symptoms (35.3% of all participants) we found the worst non-motor outcomes UPDRS I ($p < 0.0001$), cognitive and affective disturbances, sleep disorders, worse NMSQ scores ($p = 0.038$), MMSE scores ($p = 0.007$), IPSS scores ($p = 0.006$), GDSS scores ($p < 0.0001$), GSRS scores ($p = 0.004$), and greater tendency toward constipation according BSFS ($p = 0.001$; Mann–Whitney U test for independent samples). Significant negative correlations in HRV indices (TP, LF, HF, SDNN, RMSSD) were associated with the same non-motor components of UPDRS, depression and anxiety scales, GSRS, and IPSS.

Conclusion. The data indicate that one-third of stages I–III PD patients exhibit clinical signs of autonomic dysregulation affecting the cardiovascular system, gastrointestinal tract, and bladder. These are closely associated with other non-motor symptoms of PD, forming a unified neurodegenerative process involving both central and peripheral components of the nervous system. We propose that OI symptoms may serve as clinical markers of emerging widespread autonomic failure.

Keywords: Parkinson's disease; non-motor symptoms; autonomic failure; autonomic cardiovascular dysfunction; orthostatic hypotension; orthostatic intolerance; heart rate variability.

Contact: Sergey Antonovich Makarov; makarovmed@gmail.com

For reference: Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA. Autonomic cardiovascular dysregulation and other non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):33–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-33-40

У большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) имеется автономная (вегетативная) сердечно-сосудистая недостаточность [1], которая вместе с другими немоторными проявлениями заболевания отрицательно влияет на качество жизни, течение заболевания и укорачивает жизнь пациентов [2]. Основными проявлениями автономной сердечно-сосудистой дисфункции (АКД) при БП считаются ортостатическая гипотензия (ОГ) и гипертензия в положении лежа, а также снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) [3–5]. Замечено, что АКД прогрессирует с увеличением продолжительности и тяжести заболевания [6], связана с рядом двигательных симптомов, а также с некоторыми немоторными проявлениями БП (например, когнитивными нарушениями) [7, 8]. Однако исследования, посвященные взаимосвязи АКД с другими немоторными симптомами БП, единичны. Известно, что маркеры дофаминергического стриарного дефицита (по уровню транспортера дофамина в полосатом теле) и дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; по шкале SCOPA-AUT) были связаны с ОГ и ортостатической интолерантностью (ОИ; ощущение головокружения, потемнение в глазах, шум в ушах, ощущение дурноты, слабости при вставании) [9]. Есть данные, что ОГ независимо связана с более низким баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [10]. Связь ВРС с немоторными симптомами БП рассматривалась лишь в единичных работах [11–13]. Существуют свидетельства того, что вегетативные функции при БП поражаются неравномерно, дисфункция гетерогенна и прогрессирует не линейно [14], но этим вопросам уделяется мало внимания.

В предыдущей работе [15] мы выявили у 252 пациентов с I–III стадией БП достаточно широкую распространенность клинических симптомов АКД, нарушение ВРС и связь данных изменений с двигательной симптоматикой БП (особенно с нарушениями ходьбы и поструральными расстройствами), что в целом соответствовало результатам более ранних исследований [16–20].

Целью данного исследования была оценка взаимосвязей АКД с другими немоторными проявлениями БП.

Материал и методы. В исследование включены 252 пациента (128 женщин, 124 мужчины) старше 18 лет с идиопатической БП I–III стадии, без умеренной или тяжелой де-

менции (по МКБ-10, MMSE < 20), психиатрических, неврологических и тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы помешать проведению исследования или интерпретации полученных данных. Дофаминергическую терапию получали 183 человека из 252, никто не принимал противопаркинсонических холинолитических препаратов.

Всем пациентам проводился неврологический осмотр (во время фазы включения) с использованием шкалы стадии БП Хен и Яра (H&Y), Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS I–IV), Шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En); также применялись: MMSE, опросники депрессии Бека (BDI) и тревоги Спилбергера (STAI), Опросник немоторных симптомов (Non-motor Symptoms Questionnaire, NMSQ), Шкала оценки тяжести диспепсии Глазго (Glasgow Dyspepsia Severity Score, GDSS) [21] и Шкала желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) [22, 23], Бристольская шкала формы кала (Bristol Stool Form Scale, BSFS) [24], урологическая шкала (International Prostate Symptom Score, IPSS) [25, 26] с расчетом ирритативного (i-SI) и обструктивного (o-SI) индексов [27].

Обследование сердечно-сосудистой системы включало: оценку наличия симптомов ОИ (есть/нет) на основе беседы с пациентом; измерение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) после как минимум 10 мин отдыха в положении лежа на спине; ортостатическую пробу (ОГ диагностировалась при снижении САД на 20 мм рт. ст. и более и/или ДАД на 10 мм рт. ст. и более через 5 мин после стояния [28]); исследование ВРС у 31 пациента в покое, при ортостатической пробе и пробе с фиксированным дыханием (6 дыханий в минуту). Оценивались следующие показатели ВРС [29]: общая мощность — TP; абсолютные (мс^2) и относительные (%) мощности — VLF, LF и HF, LFno, HFno; отношение LF/HF; временные показатели — SDNN и RMSSD; дыхательный коэффициент — Kг-г. SDNN и TP отражают вегетативный баланс в целом; RMSSD, мощность быстрых волн (HF) и Kг-г являются показателями преимущественно парасимпатической активности; мощность очень мед-

ленных волн (VLF) отражает нейрогуморальные влияния; мощность медленных волн (LF) модулируется парасимпатической и в большей мере симпатической системами; соотношение LF/HF показывает симпатическую модуляцию или симпатовагальный баланс.

Статистический анализ проводился в программе SPSS version 26 с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена (r -S), критерия χ^2 и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты. Клинические характеристики пациентов с БП. У большинства пациентов показатели системной гемодинамики в состоянии покоя были нормальными; симптомы ОИ при расспросе выявлялись у 35,3% пациентов, ОГ при выполнении ортостатической пробы — у 5,8%, артериальная гипертензия в положении лежа — у 34%; у половины ОГ сочеталась с гипертензией в положении лежа. У всех пациентов выявлялись немоторные симптомы по NMSQ; когнитивное снижение по MMSE — у 40% человек, симптомы депрессии по шкале Бека (>10 баллов) — у 67%, дисфункция ЖКТ легкой/умеренной степени выраженности по шкале GSRS — у 90%, урологическая симптоматика по IPSS у — 89%. В табл. 1 представлены основные характеристики общей группы пациентов и группы для анализа ВРС, в табл. 2 — показатели ВРС у пациентов соответствующей группы.

Таблица 1. Клинические данные пациентов с БП, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Clinical data of patients with PD, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Группа ВРС (n=31; 14 женщин, 17 мужчин)	Общая группа (n=252; 128 женщин, 124 мужчины)
Возраст, годы	62,0 [55,0; 70,0]	65,0 [57,0; 71,0]
Длительность БП, годы	5,0 [3,0; 6,0]	4,00 [2,75; 6,13]
Стадия БП по H&Y	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Sch&En, %	85,0 [80,0; 90,0]	80,0 [70,0; 90,0]
UPDRS, баллы	37,0 [29,0; 56,0]	44,0 [34,0; 56,0]
MMSE, баллы	30,0 [27,0; 30,0]	28,0 [27,0; 29,0]
BDI, баллы	12,0 [4,5; 17,0]	13,0 [7,0; 18,0]
STAI-S, баллы	40,5 [35,5; 51,75]	44,0 [36,0; 53,0]
STAI-T, баллы	44,0 [35,25; 50,75]	48,0 [43,0; 55,0]
IPSS, баллы	5,5 [1,0; 13,0]	6,0 [3,0; 13,0]
GSRS, баллы	9,0 [3,0; 17,75]	9,0 [2,0; 19,0]
GDSS, баллы	3,0 [0,0; 5,0]	3,0 [0,0; 5,0]
BSFS, баллы	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]
ЧСС, уд/мин	69 [60; 75]	68 [61; 75]
САД, мм рт. ст.	122 [114; 139]	130 [119; 139]
ДАД, мм рт. ст.	78 [70; 87]	82 [75; 89]

Немоторные симптомы (табл. 3) преобладали у пациентов с симптомами ОИ по NMSQ (14,00 [8,00; 16,00] против 10,00 [7,00; 14,00]; $p=0,038$) и по UPDRS I (2,00 [1,00;

Таблица 2. Показатели ВРС у 31 пациента (14 женщин, 17 мужчин), Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. HRV indices in 31 patients (14 women, 17 men), Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Значение
TP, мс ²	396,07 [236,23; 589,48]
VLF, мс ²	208,55 [77,50; 314,87]
LF, мс ²	106,34 [66,66; 185,14]
HF, мс ²	73,27 [15,54; 119,79]
LFHF	1,49 [1,08; 3,53]
SDNN	28,25 [21,98; 36,21]
RMSSD	22,16 [12,71; 43,87]

Таблица 3. Взаимосвязь ОИ и немоторных симптомов БП (приведены только значимые результаты)

Table 3. Relationship between OI and non-motor symptoms of PD (only significant results shown)

Показатель	p*
IPSS:	
суммарная оценка	0,006
i-SI	0,046
неполное опорожнение	0,030
прерывистое мочеиспускание	0,018
GDSS	0,000
GSRS:	
суммарная оценка	0,004
абдоминалгия	0,004
рефлюкс	0,025
диспепсия	0,049
запор	0,021
BSFS	0,001
MMSE	0,007
NMSQ	0,038
UPDRS I:	
суммарная оценка	0,000
когнитивные функции	0,001
психотические симптомы	0,004
депрессия	0,011
мотивация	0,030
глотание	0,014
гигиена	0,015
анорексия, тошнота	0,033
нарушения сна	0,006

Примечание. *U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок, значимость $p<0,05$.

Таблица 4. Корреляции основных показателей ВРС и немоторных симптомов БП, r -STable 4. Correlations between key HRV parameters and non-motor symptoms of PD, r -S

Немоторные симптомы БП	Показатели ВРС						Кг-г
	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	SDNN, мс	RMSSD, мс	
UPDRS:							
когнитивные функции	-0,380*	-0,102	-0,358*	-0,490**	-0,307	-0,358*	-0,106
мотивация	-0,182	-0,006	-0,267	-0,382*	-0,282	-0,335	-0,285
боль	-0,358*	-0,025	-0,488**	-0,568**	-0,519**	-0,555**	-0,264
сон	-0,469**	-0,199	-0,429*	-0,477**	-0,350	-0,342	-0,245
BDI	-0,249	-0,111	-0,330	-0,373	-0,553**	-0,401*	-0,263
STAI-T	-0,281	-0,089	-0,336	-0,403*	-0,478*	-0,374*	-0,182
GSRS:							
суммарная оценка	-0,418*	-0,217	-0,497**	-0,465*	-0,635**	-0,455*	-0,497*
абдоминальная боль	-0,291	-0,262	-0,340	-0,237	-0,439*	-0,241	-0,143
диарея	-0,192	-0,110	-0,367	-0,374*	-0,413*	-0,239	0,236
диспепсия	-0,451*	-0,324	-0,444*	-0,428*	-0,648**	-0,493**	-0,300
запор	-0,364	-0,099	-0,480**	-0,385*	-0,479**	-0,324	-0,526*
IPSS:							
суммарная оценка	-0,159	0,018	-0,297	-0,373	-0,477*	-0,299	-0,086
о-SI	-0,162	-0,029	-0,333	-0,405*	-0,451*	-0,319	0,097
учащенное мочеиспускание	-0,216	-0,148	-0,258	-0,346	-0,516**	-0,335	-0,052
императивное мочеиспускание	-0,105	0,158	-0,342	-0,352	-0,400*	-0,236	-0,013
ноктурия	-0,336	-0,013	-0,470*	-0,466*	-0,415*	-0,302	-0,306

Примечание. г-S — коэффициент корреляции Спирмена; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

4,00] против 1,00 [0,00; 3,00]; $p < 0,001$; рис. 1). Большинство немоторных показателей UPDRS (когнитивные и психические симптомы, депрессия, мотивация, боль, нарушения сна) имели значимо большую оценку у пациентов с клиническими проявлениями ОИ. У этих пациентов отмечались также худшие показатели когнитивных функций по MMSE (27,50 [26,75; 28,25] против 28,00 [27,00; 29,00]; $p = 0,007$). Большинство показателей ВРС (TP, LF, HF, RMSSD) также были связаны с когнитивной оценкой по UPDRS I; ряд отрицательных корреляций имелся и с аффективными симптомами, болевым синдромом и нарушениями сна (табл. 4).

Дисфункция нижних мочевыводящих путей имела множество взаимосвязей с кардиоваскулярными показателями. Интегральный показатель IPSS был хуже у пациентов с симптомами ОИ (см. табл. 3): 10,00 [5,00; 16,00] против 5,00 [2,00; 10,00] ($p = 0,006$); кроме того, IPSS отрицательно коррелировал с SDNN (см. табл. 4) — временным показателем ВРС, отражающим суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС, т. е. определяется взаимосвязь нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и нарушения регуляции сердечной деятельности.

Ирритативная симптоматика (по суммарному индексу i-SI) была более выражена у лиц с симптомами ОИ, чем

без них: 36,66 [20,00; 51,66] против 26,67 [6,67; 46,67] ($p = 0,046$); кроме того, учащенное и urgentное мочеиспускание обратно коррелировали с SDNN, а nocturia — с LF, HF, SDNN (см. табл. 4); т. е. наблюдалась взаимосвязь между наличием симптомов ОИ, снижением показателей ВРС и гиперактивным мочевым пузырем. Nocturia прямо коррелировала с САД и ДАД в положении лежа ($rS = 0,357$; $p = 0,001$ и $rS = 0,225$; $p = 0,040$ соответственно), т. е. была характерна для пациентов с гипертензией в положении лежа. Обструктивная симптоматика (неполное и прерывистое опорожнение) также чаще встречалась у лиц с симптомами ОИ (см. табл. 3); обструктивный индекс о-SI обратно коррелировал с HF и SDNN (см. табл. 4), т. е. нарастание обструктивной симптоматики было связано с нарушением регуляции сердечной деятельности, особенно ее парасимпатического звена.

Дисфункция ЖКТ также имела много взаимосвязей с кардиоваскулярными показателями (см. табл. 3 и 4). Интегральный показатель дисфункции ЖКТ по GSRS был более выражен у лиц с симптомами ОИ: 12,50 [5,00; 22,75] против 6,00 [2,00; 15,00] ($p = 0,004$); с ним обратно коррелировали все показатели ВРС; таким обра-

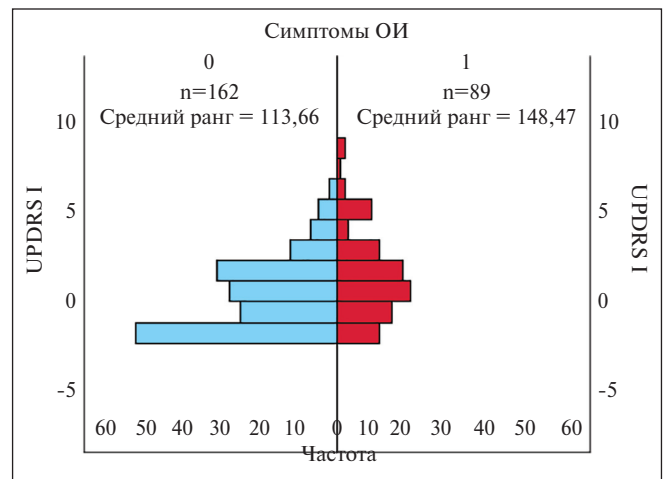


Рис. 1. Взаимосвязь симптомов ОИ и UPDRS I у пациентов с БП (U-критерий Манна—Уитни для независимых выборок).

0 — пациенты без симптомов ОИ; 1 — пациенты с симптомами ОИ (здесь и на рис. 2, 3)

Fig. 1. Relationship between OI symptoms and UPDRS I in patients with PD (Mann–Whitney U test for independent samples).

0 — patients without symptoms of OI; 1 — patients with symptoms of OI (here and in Fig. 2, 3)

зом, нарастание дисфункции ЖКТ взаимосвязано с ухудшением регуляции сердечной деятельности.

Дисфункция верхнего отдела ЖКТ была более выражена у лиц с симптомами ОИ: нарушениями глотания ($p=0,014$; рис. 2); проявлениями диспепсии по шкале диспепсии GDSS (4,50 [2,25; 6,00] против 2,00 [0,00; 4,00]; $p=0,004$) и по домену диспепсии шкалы GSRS (4,50 [2,25; 6,00] против 2,00 [0,00; 4,00]; $p<0,001$); абдоминалгией ($p=0,004$) и синдромом рефлюкса ($p=0,025$). Кроме того, тяжесть диспепсии по GSRS обратно коррелировала со всеми основными показателями ВРС (см. табл. 4).

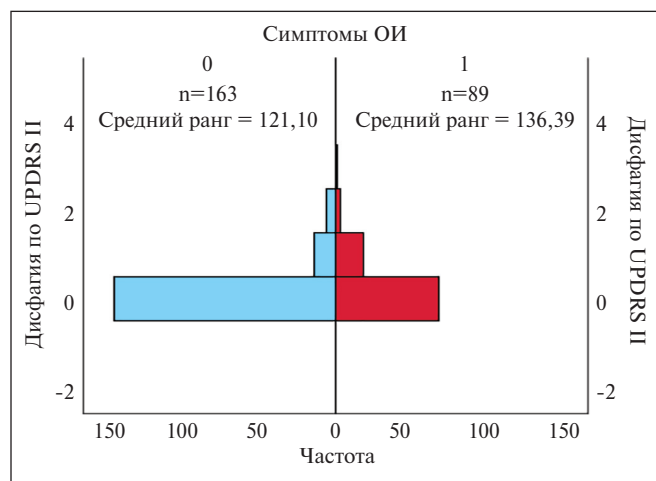


Рис. 2. Взаимосвязь симптомов ОИ и нарушений глотания (по UPDRS II) у пациентов с БП (U-критерий Манна–Уитни для независимых выборок)
Fig. 2. Relationship between OI symptoms and swallowing disturbances (according UPDRS II) in patients with PD (Mann–Whitney U test for independent samples)

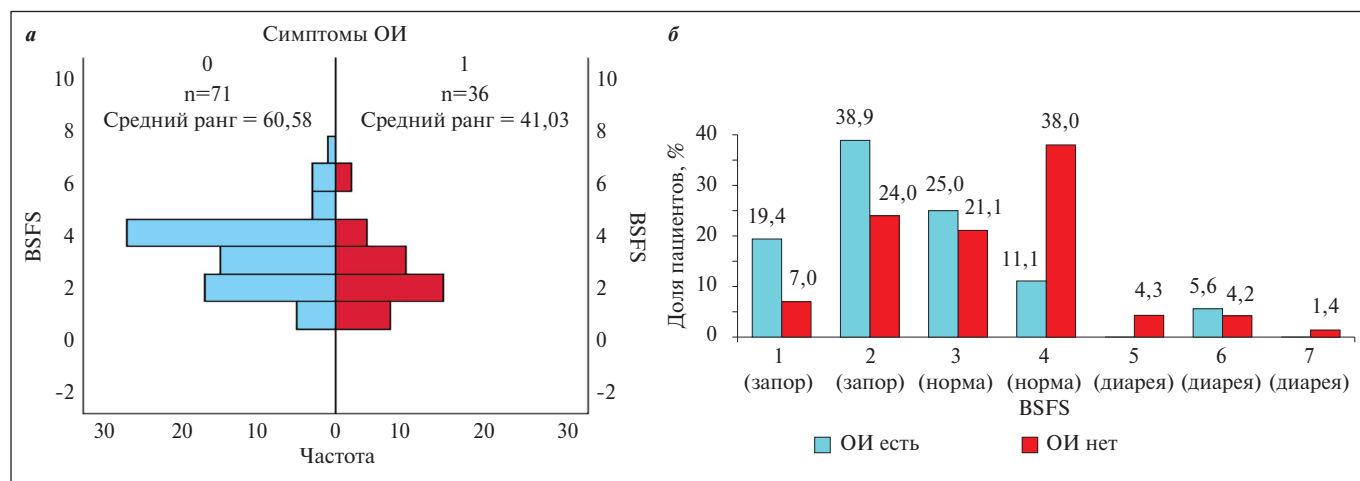


Рис. 3. Взаимосвязь симптомов ОИ с транзитом по кишечнику (по BSFS) у пациентов с БП.

а – сравнение по U-критерию Манна–Уитни для независимых выборок;

б – распределение пациентов по BSFS в зависимости от симптомов ОИ, %

Fig. 3. Relationship between OI symptoms and intestinal transit (according BSFS) in patients with PD.

а – comparison by Mann–Whitney U test for independent samples;

б – distribution of patients according to BSFS depending on OI symptoms, %

Выявленная нами корреляция когнитивных функций с клиническими проявлениями ОИ и снижением основных показателей ВРС (TP, LF, HF, RMSSD) подтверждает описанные ранее факты. Было показано, что у пациентов с БП отмечается значимое снижение ВРС, более выраженное при наличии деменции [30]. Известно, что отклонения АД при БП, включая ОГ, артериальную гипертензию в положении лежа и нарушение циркадных ритмов давления с утратой ночного снижения АД, связаны с ухудшением когнитивных функций [8] и повышенным риском деменции [31, 32]. Этиология данного явления обычно многофакторная, включает нейрональные (центральные и периферические) механизмы и сопутствующий прием лекарств. Нарушения АД могут влиять на когнитивные функции многими способами, включая повторяющуюся церебральную гипоперфузию, приводящую к церебральным ишемическим поражениям, гиперинтенсивности белого вещества и стимулирующему влиянию на нейродегенеративный процесс при БП. В исследовании Y. Hiorth и соавт. [10] и совсем недавней работе S. Choi и соавт. [33] на протяжении 7 и 8 лет была прослежена динамика БП у пациентов, изначально не получавших лекарственную терапию. Оказалось, что ОГ и симптомы ОИ были связаны с более быстрым снижением когнитивных, особенно исполнительных, функций. Эти результаты подчеркивают важность ортостатического контроля АД уже на ранней стадии БП, даже если пациент не получает дофаминергическую терапию и явная ОГ отсутствует. Часто нарушения АД протекают бессимптомно и остаются нераспознанными, поэтому для пациентов с клиническими симптомами дисфункции автономной нервной системы регулярный мониторинг АД обязателен.

Вопросы взаимосвязи вегетативных нарушений при БП между собой рассматриваются редко, хотя представляют интерес с точки зрения патогенеза заболевания, ранней диагностики и тактики лечения [14]. Мы изучили взаимосвязи АКД с другими проявлениями нарушений автономной регуляции и обнаружили ряд корреляций с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и ЖКТ.

У лиц с симптомами ОИ выявлялись худшие показатели IPSS, для них была более характерна ирритативная симптоматика, т. е. гиперактивный мочевой пузырь. К тому же для таких пациентов были более характерны нарушения сна (см. табл. 3), свойственные БП [34]. Также мы обнаружили, что артериальная гипертензия в положении лежа была связана с ноктурией. Выявленная нами прямая зависимость ноктурии от повышения значений САД и ДАД в положении лежа подтверждает роль АКД в формировании ноктурии при БП [35]. Показатели ВРС также коррелировали с симптомами дисфункции нижних мочевых путей: снижение SDNN было связано с большинством ирритативных симптомов — учащенным мочеиспусканием, императивными позывами и ноктурией; последняя также зависела от низких мощностей LF и HF; обструктивный индекс увеличивался при падении SDNN и мощности HF, т. е. нарастание обструктивной симптоматики было связано с недостаточностью автономной, особенно парасимпатической, регуляции сердца (см. табл. 4). Эти корреляции подтверждают взаимосвязи клинических симптомов АКД и мочевой дисфункции, причем как ирритативного, так и обструктивного характера. Получен-

ные данные свидетельствуют об общей недостаточности регуляции деятельности мочевой и кардиоваскулярной систем, связанной с нарушением надсегментарных механизмов.

Что касается ЖКТ, в более ранней работе С. Quagrasino и соавт. [9] обнаружили, что ОГ и ОИ связаны с более высоким желудочно-кишечным баллом по SCOPA-AUT. Мы провели более селективный анализ отдельных симптомов (по шкалам GSRS, GDSS и BSFS) и показали, что большинство проявлений дисфункции ЖКТ (нарушения глотания, диспепсия, абдоминалгия, запоры) чаще встречались и были более выражены у лиц с симптомами ОИ (см. табл. 3, рис. 2 и 3, а); кроме того, результаты оценки по BSFS свидетельствуют, что запорами (медленный транзит по ЖКТ) страдали 58,3% пациентов с симптомами ОИ и 31% без таковых (см. рис. 3, б). Эти результаты также указывают на общие механизмы дисрегуляции кардиоваскулярной системы и ЖКТ на надсегментарном уровне. Множественные корреляции показателей ВРС с проявлениями дисфункции ЖКТ подтверждают связь: суммарный показатель GSRS, а также диспепсия и запоры коррелировали практически со всеми параметрами ВРС (см. табл. 4). Предполагается, что дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва является одной из первых областей, которые поражаются при БП [36]. Эфферентные волокна из этого ядра отвечают за обеспечение парасимпатической иннервации как сердца, так и желудочно-кишечной системы, что может отчасти объяснить патогенез связи показателей ВРС и дисфункции ЖКТ.

Учитывая множественные связи с другими нарушениями регуляции висцеральных функций, симптомы ОИ, возникающие на ранних стадиях БП, можно рассматривать как один из клинических (диагностических) маркеров прогрессирующей обширной автономной недостаточности.

Наше исследование имеет некоторые *ограничения*: в нем участвовали только амбулаторные пациенты с I—III стадиями БП, исключались пациенты с умеренной и тяжелой деменцией, количественная оценка когнитивного статуса осуществлялась по только по MMSE. Таким образом, данные нашего исследования лучше всего подходят для амбулаторных пациентов с легкой/умеренной выраженностью БП без значительной деменции.

Несмотря на эти ограничения, в нашем исследовании впервые на когорте российских пациентов проведена подробная комплексная оценка взаимосвязей АКД (как клинической симптоматики, так и показателей исследования кардиоритма) с другими нарушениями автономной регуляции (проведен анализ отдельных симптомов со стороны ЖКТ и урологической дисфункции по специализированным шкалам — GSRS, GDSS, BSFS и IPSS) и определены их взаимозависимости.

Заключение. Наши данные подтверждают существование обширной автономной дисфункции, включающей сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, мочевую системы и имеющей клинические проявления с ранних стадий БП. Эта дисфункция тесно связана с другими двигательными и немоторными симптомами БП единым нейродегенеративным процессом, охватывающим как центральные, так и периферические структуры нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldstein DS, Holmes C, Li ST, et al. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 5;133(5):338-47. doi: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00009
- De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, et al. Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1;74(8):970-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1125
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Aug;18(8):509. doi: 10.1038/nrn.2017.91. Epub 2017 Jul 13. Erratum for: *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-50. doi: 10.1038/nrn.2017.62
- Malkiewicz JJ, Siuda J. Comparison of autonomic dysfunction in patients with Parkinson's Disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. *Neurol Neurochir Pol.* 2024;58(2):193-202. doi: 10.5603/pjnns.96939. Epub 2023 Dec 27.
- Heimrich KG, Lehmann T, Schlattmann P, Prell T. Heart Rate Variability Analyses in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2021 Jul 21;11(8):959. doi: 10.3390/brainsci11080959
- Stankovic I, Petrovic I, Pekmezovic T, et al. Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Sep;66:74-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.008. Epub 2019 Jul 10.
- Mendoza-Velasquez JJ, Flores-Vazquez JF, Barron-Velazquez E, et al. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Front Neurol.* 2019 Apr 12;10:363. doi: 10.3389/fneur.2019.00363
- Kwasniak-Butowska M, Dulski J, Pierzchlińska A, et al. Cardiovascular dysautonomia and cognition in Parkinson's Disease – a possible relationship. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(6):525-35. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0040. Epub 2021 May 26.
- Quarracino C, Otero-Losada M, Capani F, Perez-Lloret S. Prevalence and factors related to orthostatic syndromes in recently diagnosed, drug-naïve patients with Parkinson disease. *Clin Auton Res.* 2020 Jun;30(3):265-71. doi: 10.1007/s10286-019-00652-6. Epub 2019 Dec 17.
- Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 2019 Oct 15;93(16):e1526-e1534. doi: 10.1212/WNL.00000000000008314. Epub 2019 Sep 16.
- Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2000 Nov;7(6):667-72. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.00127.x
- Palma JA, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2013 Jun;124(6):1163-8. doi: 10.1016/j.clinph.2012.12.042. Epub 2013 Jan 29.
- Ke JQ, Shao SM, Zheng YY, et al. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(18):e6523. doi: 10.1097/MD.00000000000006523
- Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2018 Apr;265(4):933-41. doi: 10.1007/s00415-018-8789-8. Epub 2018 Feb 20.
- Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА. Соотношение моторных симптомов и сердечно-сосудистой дисфункции при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(4):34-42. doi: 10.17116/jnevro202512504134
- [Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA. Correlation of motor symptoms and cardiovascular dysfunction in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025;125(4):34-42. doi: 10.17116/jnevro202512504134 (In Russ.)].
- Mu F, Jiao Q, Du X, Jiang H. Association of orthostatic hypotension with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1419-26. doi: 10.1007/s10072-020-04277-w. Epub 2020 Feb 6.
- Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2016 Apr;26(2):97-105. doi: 10.1007/s10286-015-0336-4. Epub 2016 Jan 22.
- Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease. *Clin Auton Res.* 2016 Feb;26(1):15-21. doi: 10.1007/s10286-015-0324-8. Epub 2015 Nov 27.
- Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, et al. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Mar;70(3):305-10. doi: 10.1136/jnnp.70.3.305
- Katagiri A, Asahina M, Araki N, et al. Myocardial (123)I-MIBG Uptake and Cardiovascular Autonomic Function in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:805351. doi: 10.1155/2015/805351. Epub 2015 Nov 16.
- El-Omar EM, Banerjee S, Wirz A, McColl KE. The Glasgow Dyspepsia Severity Score – a tool for the global measurement of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996 Oct;8(10):967-71. doi: 10.1097/00042737-199610000-00006
- Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Jan 31;6:12. doi: 10.1186/1477-7525-6-12
- Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. Guide to Researching Quality of Life in Medicine. Moscow: OLMA Media Group; 2007. 320 p. (In Russ.)].
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Sep;32(9):920-4. doi: 10.3109/00365529709011203
- Аляев ЮГ, редактор. Болезни предстательной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 240 с. Доступно по ссылке: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> [Alyayev YuG, editor. Diseases of the prostate gland. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 240 p. Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> (In Russ.)].
- Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):250-4. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00641-5
- Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА. Дисфункция мочевого пузыря у пациентов с I–III стадиями болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(11):91-9. doi: 10.17116/jnevro202412411191
- [Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA. Bladder dysfunction in patients with stages I–III of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(11):91-9. doi: 10.17116/jnevro202412411191 (In Russ.)].
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2):69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5
- Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново; 2000. 200 с. [Mikhailov VM. Heart rate variability. Experience in practical application of the method. Ivanovo; 2000. 200 p. (In Russ.)].
- Тишкова ИГ, Преображенская ИС. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(1):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2011-134

[Tishkova IG, Preobrazhenskaya IS. Heart rhythm variability analysis in patients with Levy body dementia and in those with Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2011-134 (In Russ.)].

31. Fanciulli A, Campese N, Goebel G, et al. Association of transient orthostatic hypotension with falls and syncope in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2020 Nov 24;95(21):e2854-e2865. doi: 10.1212/WNL.00000000000010749. Epub 2020 Sep 16.

32. Pilotto A, Romagnolo A, Tuazon JA, et al. Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in α -synucleinopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11):1257-63.

doi: 10.1136/jnnp-2019-320846. Epub 2019 May 29.

33. Choi S, Kim R, Kang N, et al. Associations of Orthostatic Hypotension and Orthostatic Intolerance with Domain-Specific Cognitive Decline in Patients with Early Parkinson Disease: An 8-Year Follow-up. *J Am Med Dir Assoc*. 2024 May;25(5):866-70. doi: 10.1016/j.jamda.2023.10.002. Epub 2023 Nov 4.

34. Нодель МР, Ковров ГВ. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):88-94. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-88-84

[Nodel MR, Kovrov GV. Sleep disorders in Parkinson's disease: approaches to treatment and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry,*

Psychosomatics. 2017;9(4):88-94. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-88-84 (In Russ.)].

35. Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА. Ноктурия, связанная с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):48-54. doi: 10.17116/jnevro202412404148 [Pilipovich AA, Vorobeva OV, Makarov SA. Nocturia in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):48-54. doi: 10.17116/jnevro202412404148 (In Russ.)].

36. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

05.03.2025 / 26.05.2025 / 27.05.2025

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.

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

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

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0002-5663-6628>

Эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с легким неврологическим дефицитом



Сулейманова М.Р.¹, Данилова Т.В.^{1,2}, Хасанова Д.Р.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

Внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ) — основной метод реперфузионной терапии ишемического инсульта (ИИ). Почти у половины пациентов с ИИ в дебюте развивается легкий неврологический дефицит, при котором эффективность ВВ ТЛТ остается дискуссионной.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ и легким неврологическим дефицитом в зависимости от степени стеноза магистральных артерий головы (МАГ) независимо от степени инвалидизации.

Материал и методы. Наблюдались 166 пациентов с ИИ с легким неврологическим дефицитом (менее 5 баллов по шкале тяжести инсульта NIHSS): 82 пациентам была проведена ВВ ТЛТ, 84 пациента составили группу сравнения.

Результаты. На момент выписки из стационара пациенты с ИИ, которым была выполнена ВВ ТЛТ, имели меньшую выраженность неврологического дефицита по NIHSS ($U(82,84)=1882$; $p<0,001$) и лучший функциональный исход по Модифицированной шкале Рэнкина ($U(82,84)=1854$; $p<0,001$) и по Индексу мобильности Ривермид ($U(82,84)=1795$; $p<0,001$). В подгруппе пациентов со значимыми стенозами МАГ также выявлены статистически значимые преимущества проведения ВВ ТЛТ по NIHSS, Модифицированной шкале Рэнкина и Индексу мобильности Ривермид. Геморрагические трансформации возникли в группе с ВВ ТЛТ у 14 пациентов, в группе сравнения — у шести пациентов (только тенденция к учащению).

Заключение. Проведение ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ и легким неврологическим дефицитом улучшает функциональный исход в остром периоде инсульта. ВВ ТЛТ также эффективна в подгруппе пациентов с наличием значимых стенозов МАГ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; легкий неврологический дефицит; внутривенная тромболитическая терапия.

Контакты: Мадина Ринатовна Сулейманова; almafari@yandex.ru

Для ссылки: Сулейманова МР, Данилова ТВ, Хасанова ДР. Эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом с легким неврологическим дефицитом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-41-48

Efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke and mild neurological deficit

Suleymanova M.R.¹, Danilova T.V.^{1,2}, Khasanova D.R.^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan

¹49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²12a, Karbysheva St., Kazan 420101, Russia

Intravenous thrombolytic therapy (IV TLT) is the main method of reperfusion therapy for ischemic stroke (IS). Almost half of IS patients present with a mild neurological deficit at onset, for which the efficacy of IV TLT remains controversial.

Objective: to assess the efficacy and safety of IV TLT in patients with IS and mild neurological deficit depending on the degree of stenosis of the main arteries of the head (MAH), regardless of the level of disability.

Material and methods. A total of 166 patients with IS and mild neurological deficit (less than 5 points on the NIHSS stroke severity scale) were observed: 82 patients received IV TLT, and 84 patients formed the comparison group.

Results. At hospital discharge, IS patients who received IV TLT showed a lower severity of neurological deficit on the NIHSS scale ($U(82,84)=1882$; $p<0.001$) and a better functional outcome according to the modified Rankin Scale ($U(82,84)=1854$; $p<0.001$) and the Rivermead Mobility Index ($U(82,84)=1795$; $p<0.001$). In the subgroup of patients with significant MAH stenosis, statistically significant advantages of IV TLT were also found according the NIHSS, Rankin Scale, and Rivermead Index. Hemorrhagic transformations occurred in the IV TLT group in 14 patients, and in the comparison group in 6 patients (only a trend toward increased frequency).

Conclusion. IV TLT in patients with IS and mild neurological deficit improves functional outcomes in the acute period of stroke. IV TLT is also effective in the subgroup of patients with significant MAH stenosis.

Keywords: ischemic stroke; mild neurological deficit; intravenous thrombolytic therapy.

Contact: Madina Rinatovna Suleymanova; almafari@yandex.ru

For reference: Suleymanova MR, Danilova TV, Khasanova DR. Efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke and mild neurological deficit. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-41-48

В острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ) основным методом лечения пациентов с высокой степенью доказательности является внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ), и ее проведение должно рассматриваться сосудистыми центрами в качестве одной из основных задач [1].

Однако некоторым категориям пациентов с ИИ, несмотря на их поступление в стационар в пределах терапевтического окна, часто не проводится ВВ ТЛТ по ряду причин, одной из которых является малый неврологический дефицит. При этом, согласно данным литературы, примерно у половины пациентов с ИИ в дебюте развивается легкий неврологический дефицит, но у большей части этих пациентов не рассматривается возможность проведения ВВ ТЛТ из соображений безопасности. В зарубежных публикациях можно встретить особый термин, применяемый к таким пациентам, — «Too good to treat» (TGTT), что в переводе означает: «Слишком хорош, чтобы его лечить», т. е. существует предположение о том, что реперфузионная терапия для данной категории пациентов несет больше потенциальных рисков, нежели пользы [2–5].

На сегодняшний день в официальной инструкции к препарату Аклизе (алтеплаза) ИИ с легким неврологическим дефицитом является противопоказанием к проведению ВВ ТЛТ. В то же время около $\frac{1}{3}$ таких больных имеют плохие функциональные исходы и высокую степень инвалидизации, что актуализирует проблему целесообразности применения ТЛТ у части пациентов данной категории [2–5].

Значимой проблемой является определение неврологического дефицита как инвалидирующего и неинвалидирующего. Современные российские и зарубежные рекомендации по лечению инсульта настаивают на определении критериев инвалидирующего неврологического дефицита у пациентов в остром периоде ИИ, так как это играет ключевую роль в принятии решения о проведении реперфузионной терапии. Так, ВВ ТЛТ рекомендована в случае развития инвалидирующих симптомов, в то время как при малом неинвалидирующем дефиците эксперты рекомендуют воздержаться от ВВ ТЛТ при отсутствии окклюзии магистральных артерий головы (МАГ) [6–9]. Согласно российскому «Протоколу тромболитической терапии острого ишемического инсульта» от 2023 г. [1] пациентам с ИИ с быстрым улучшением состояния или слабой выраженностью симптомов [оценка по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤ 4 баллов], при условии, что симптоматика не инвалидирующая, ВВ ТЛТ противопоказана. Авторами подчеркивается, что у пациентов с оценкой по NIHSS ≤ 4 баллов вопрос о целесообразности ТЛТ должен решаться индивидуально независимо от пораженного сосудистого бассейна. При этом в качестве критериев инвалидирующего дефицита приведены сле-

дующие симптомы: полная гемианопсия, тяжелая афазия, гемиигнорирование и любые другие очаговые симптомы, которые можно рассматривать как инвалидирующие для конкретного пациента (в зависимости от характера работы, особенностей образа жизни и т. п.) [1]. В клинических рекомендациях по профилактике и лечению ИИ и ТИА от 2024 г. к вышеуказанным возможным, но не исчерпывающим вариантам инвалидирующего дефицита добавлен двигательный дефицит, ограничивающий усилие против силы тяжести (неспособность удержать на весу паретичную руку и/или ногу) [8].

Особое внимание в контексте решения вопроса о целесообразности проведения реперфузионной терапии привлекает группа пациентов с ИИ с малым неинвалидирующим неврологическим дефицитом и наличием стенозов МАГ. На сегодняшний день нет достоверных данных по оценке эффективности применения ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ и малым неинвалидирующим неврологическим дефицитом при наличии грубых стенозов или окклюзии МАГ [10].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ с неврологическим дефицитом по NIHSS < 5 баллов независимо от степени инвалидизации

Материал и методы. Наблюдались 166 пациентов с ИИ (110 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 63 лет до 71 года (средний возраст — 66,7 года), поступивших в пределах 4,5 ч после дебюта симптомов инсульта с легким неврологическим дефицитом и находившихся на стационарном лечении в отделении для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) Межрегионального клинко-диагностического центра (МКДЦ) г. Казани с 2014 по 2024 г. Диагноз инсульта, патогенетический подтип инсульта, локализация острого сосудистого поражения устанавливались согласно критериям регистра инсульта Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [11]. Выраженность неврологического дефицита оценивали по NIHSS. Для оценки мобильности пациентов использовались Модифицированная шкала Рэнкина (mRs) и Индекс мобильности Ривермид. Все пациенты были обследованы согласно Порядку оказания медицинской помощи больным с ОНМК.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет, очаг инфаркта головного мозга подтвержден данными нейровизуализации, малый неврологический дефицит (оценка по NIHSS < 5 баллов), наличие показаний и отсутствие противопоказаний к проведению ВВ ТЛТ.

Критерии исключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация за пределами терапевтического окна (4,5 ч), балл по mRs до госпитализации > 1 .

Из 166 пациентов 82 (49%) была проведена ВВ ТЛТ (основная группа); 84 пациента (51%), которым реперфузионная терапия не проводилась, составили контрольную группу. При этом все пациенты получали базисную терапию и препараты вторичной профилактики, всем пациентам проводилась реабилитация.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ PAST v. 4.12. Данные представлены в виде средних значений и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для сравнения непараметрических показателей независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, зависимых – парный критерий Вилкоксона. Для расчета 95% ДИ использовали ускоренный бутстреп-метод с поправкой на смещение. Сравнение групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (если имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили рандомизационной техникой Монте-Карло. Для анализа связей между выборками с ненормальным распределением и порядковыми признаками использовали коэффициент корреля-

ции Спирмена. Для качественных номинальных признаков оценка силы связи признаков проводилась по таблицам сопряженности с использованием коэффициента ассоциации Крамера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В группу с проведением ВВ ТЛТ вошли 24 женщины (29%) и 58 мужчин (71%), средний возраст – 65,7 года (табл. 1). Контрольную группу составили 32 женщины (38%) и 52 мужчины (62%), средний возраст – 67,73 года. Пациенты обеих групп были сопоставимы и не имели статистически значимых различий ни по возрасту ($U(82,84)=2857$; $p=0,06$), ни по полу ($\chi^2(1)=1,4$; $p=0,23$), ни по патогенетическим подтипам инсульта ($\chi^2(3)=1,6$; $p=0,67$; рис. 1; см. табл. 1). Также статистически значимо не различалось среднее значение баллов по NIHSS в группах при поступлении в стационар ($U(82,84)=3224$; $p=0,50$).

В группах не было выявлено статистически значимых различий по пораженным церебральным сосудистым бассейнам: $\chi^2(2)=2,48$; $p=0,290$ (табл. 2).

Проведен анализ сопоставимости коморбидной патологии в исследуемых группах пациентов, статистически значимых различий не обнаружено: $\chi^2(6)=4,1$; $p=0,66$ (табл. 3).

На момент госпитализации в стационар в группе пациентов с ВВ ТЛТ основными синдромами были пирамидный (центральный прозопарез с пирамидной симптомати-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИИ с оценкой по NIHSS <5 баллов

Table 1. Characteristics of IS patients with NIHSS score <5

Параметр	Группа с ВВ ТЛТ	Контрольная группа
Число пациентов, n (%):		
всего	82 (49)	84 (51)
женщины	24 (29)	32 (38)
мужчины	58 (71)	52 (62)
Возраст, годы:		
средний	65,7 (95% ДИ 63,57–67,89)	67,73 (95% ДИ 65,11–70,33)
min	46	38
max	91	85
Старше 65 лет, n (%)	32 (39)	36 (43)
Старше 80 лет, n (%)	16 (20)	21 (25)
Среднее время госпитализации, дни	10,5 (95% ДИ 9,73–11,20]	10,8 (95% ДИ 10,27–11,38]
Время от развития симптомов до госпитализации, мин	12,7 (95% ДИ 1101,02–125,11]	120,4 (95% ДИ 109,99–130,98]
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	2,9 (95% ДИ 2,62–3,11]	2,8 (95% ДИ 2,56–3,00]
Оценка по mRS при поступлении, баллы	5	5
Индекс мобильности Ривермид при поступлении	1	1
Подтипы ИИ по критериям TOAST, n (%):		
атеротромботический	19 (23)	25 (30)
кардиоэмболический	22 (27)	25 (30)
лакунарный	8 (10)	7 (8)
неустановленной этиологии	33 (40)	27 (32)

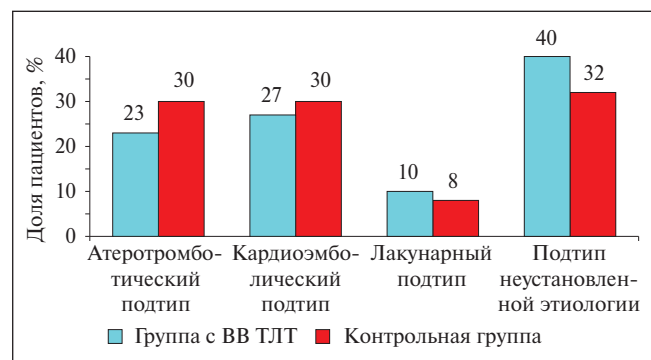


Рис. 1. Патогенетические подтипы ИИ у пациентов основной и контрольной групп, %

Fig. 1. Pathogenetic subtypes of IS in patients of the main and control groups, %

Таблица 2. Церебральные сосудистые бассейны с очагами инфаркта у пациентов основной и контрольной групп, n (%)

Table 2. Cerebral vascular territories with infarct foci in the main and control groups, n (%)

Церебральный сосудистый бассейн	Группа с ВВ ТЛТ	Контрольная группа
Вертебробазилярный бассейн	42 (51)	32 (38)
Правая средняя мозговая артерия	22 (27)	29 (35)
Левая средняя мозговая артерия	26 (32)	29 (35)

кой по гемитипу — 63,4%; гемипарез — 43,9%), гемигипестезия (43,9%) и дизартрия (61%), в группе сравнения в качестве ведущих синдромов выявлялись дизартрия (67,9%), прозопарез (58,3%) и гемипарез (53,6%; табл. 4).

При оценке пациентов в динамике по NIHSS на момент выписки средний балл в группе с проведенной внутривенной ТЛТ статистически значимо снизился с 2,9 до 1,11 (95% ДИ 0,817–1,354) ($W(82)=1953$; $p<0,001$), в то время как в контрольной группе средний балл изменился несущественно — снизился с 2,8 до 2,31 (95% ДИ 1,892–2,726) ($W(84)=1840$; $p<0,001$). Таким образом, на момент выписки выявлено значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита в группе с проведенной ВВ ТЛТ ($U(82,84)=1882$; $p<0,001$).

Также статистически значимые различия были обнаружены при анализе функциональных исходов у пациентов исследуемых групп на момент выписки из стационара. Средний балл по mRs в группе пациентов с проведенной ВВ ТЛТ составил 1,32 (95% ДИ 1,122–1,476), что статистически значимо превышало средний балл по данной шкале в группе сравнения — 2,06 (95% ДИ 1,881–2,214) ($U(82,84)=1854,5$; $p<0,001$). Значимые различия на момент выписки из клиники отмечались и по Индексу мобильности Ривермид: в группе после реперфузионного лечения средний балл был 12,59 (95% ДИ 12,159–12,976), в то время как в группе сравнения — 10,76 (95% ДИ 10,250–11,250) ($U(82,84)=1795$; $p<0,001$).

Был проведен субанализ результатов подгруппы пациентов с наличием гемодинамически значимых стенозов МАГ (табл. 5). В группе с ВВ ТЛТ в эту подгруппу вошли 30 (37%) пациентов, из них со стенозом от 50 до 70% — 11 (37%) пациентов, со стенозом от 70 до 95% — 6 (20%) пациентов, с субокклюзией/окклюзией — 13 (43%) пациентов. В группе сравнения было 34 пациента (40%) с выявленным значимым стенозом МАГ, из них у 12 (35%) верифицирован стеноз от 50 до 70%, у 5 (15%) пациентов — стеноз от 70 до 95%, у 17 (50%) пациентов —

субокклюзия/окклюзия. Статистически значимых различий по числу пациентов с разной степенью выраженности стеноза МАГ в группах выявлено не было: $\chi^2(2)=0,42$; $p=0,843$.

При сравнении подгрупп пациентов со стенозами МАГ было установлено, что средний балл по NIHSS в группе с ВВ ТЛТ снизился от момента госпитализации ко дню выписки с 2,90 (95% ДИ 2,500–3,233) до 1,16 (95% ДИ 0,742–1,548), что отражает более значимое уменьшение неврологического дефицита относительно пациентов контрольной группы, где средний балл по NIHSS улучшился с 2,79 (95% ДИ 2,412–3,147) до 2,74 (95% ДИ 2,03–3,44) ($U(31,34)=249$; $p<0,001$; рис. 2). Статистически значимые различия наблюдались и при сравнении функциональных исходов при оценке по mRs: если в группе с проведенной ВВ ТЛТ средний показатель составил 1,52 (95% ДИ 1,194–1,774) балла, то в контрольной группе — 2,12 (95% ДИ 1,824–2,354) балла ($U(31,34)=339$; $p<0,05$; рис. 3). Средние значения Индекса мобильности Ривермид при выписке в группе со стенозирующим процессом более 50% с проведенной ВВ ТЛТ

Таблица 4. Неврологические синдромы у пациентов основной и контрольной групп, n (%)

Table 4. Neurological syndromes in patients of the main and control groups, n (%)

Неврологический дефицит	Группа с ВВ ТЛТ	Контрольная группа
Гомонимная гемианопсия	6 (7,3)	4 (4,8)
Нарушение движений глаз	4 (4,9)	2 (2,4)
Дизартрия	50 (61,0)	57 (67,9)
Прозопарез	52 (63,4)	49 (58,3)
Гемипарез	36 (43,9)	45 (53,6)
Гемигипестезия	36 (43,9)	27 (32,1)
Бульбарные нарушения	10 (12,2)	2 (2,4)
Мозжечковая симптоматика	14 (17,1)	11 (13,1)
Нарушение высших корковых функций	4 (4,9)	6 (7,1)

Таблица 3. Сопутствующая патология у пациентов основной и контрольной групп

Table 3. Comorbid conditions in patients of the main and control groups

Сопутствующая патология	Группа с ВВ ТЛТ	Контрольная группа	p
Артериальная гипертензия	64	62	0,60
Сахарный диабет	28	34	0,14
Фибрилляция предсердий	34	39	0,53
Хроническая обструктивная болезнь легких	12	8	0,35
Онкологические заболевания	12	7	0,22
Перенесенные ранее ОНМК	14	10	0,39
Постинфарктный кардиосклероз	28	15	0,62
Атеросклероз периферических артерий	14	17	0,71

Таблица 5. Степень стенозирующего процесса МАГ у пациентов основной и контрольной групп, n (%)

Table 5. Degree of stenosis in the MAH in patients of the main and control groups, n (%)

Стеноз МАГ	Группа с ВВ ТЛТ	Контрольная группа
Стеноз 50–70%	11 (37)	12 (35)
Стеноз >70%	6 (20)	5 (15)
Субокклюзия/окклюзия	13 (43)	17 (50)

соответствовал 11,87 (95% ДИ 11,097–12,548), значимо отличаясь от среднего показателя в контрольной группе – 10,32 (95% ДИ 9,441–11,147) ($U(31,34)=341,5$; $p<0,05$; рис. 4).

При анализе частоты развития геморрагических трансформаций (ГТ) было обнаружено, что в группе с ВВ ТЛТ зарегистрировано 14 (17%) внутримозговых кровоизлияний, в группе сравнения – 6 (7%), но статистически значимых различий по частоте развития внутримозговых геморрагических осложнений выявлено не было ($\chi^2(1)=3,9$; $p=0,61$). В обеих группах все развившиеся ГТ были бессимптомными: в группе после проведенной реперфузионной терапии было зарегистрировано девять ГТ по типу геморрагического инфаркта 2-го типа (сливные петехиальные кровоизлияния), пять ГТ по типу паренхиматозного кровоизлияния 1-го типа (объем гематомы <30% зоны инфаркта головного мозга), в группе сравнения были выявлены четыре ГТ по типу геморрагического инфаркта 2-го типа, одна ГТ по типу геморрагического инфаркта 1-го типа (единичные петехиальные кровоизлияния) и одна ГТ по типу паренхиматозного кровоизлияния 1-го типа. Кроме того, развитие ГТ очага инфаркта было проанализировано в ассоциации с выраженностью

сосудистых изменений белого вещества головного мозга по шкале Fazekas по данным магнитно-резонансной томографии. При первоначальной оценке группа с ВВ ТЛТ и контрольная группа в целом не различались по шкале Fazekas: медиана [25-й; 75-й перцентили] значений в группе с ВВ ТЛТ составили 2 [0; 2], в контрольной группе – 2 [0; 2] ($U(82,84)=3171$; $p=0,348$). Дальнейший анализ нейровизуализационных характеристик пациентов с наличием ГТ продемонстрировал, что в группе с ВВ ТЛТ у пациентов с установленной ГТ баллы по шкале Fazekas были статистически значимо выше, чем у больных в группе сравнения ($U(6,14)=15$; $p=0,015$). При равенстве медиан между группами у пациентов с ВВ ТЛТ распределение значений по шкале Fazekas было следующим: Fazekas 2 – 57%, Fazekas 3 – 43%, в то время как в группе сравнения: Fazekas 2 – 67%, Fazekas 0 – 33%. Данные литературы также свидетельствуют, что более высокий балл по шкале Fazekas коррелирует с частотой ГТ. В нашем исследовании обнаружена статистически значимая связь умеренной силы между баллом по шкале Fazekas и фактом ГТ: коэффициент корреляции Спирмена = 0,41; $p<<0,001$. Также обнаружена средняя по силе статистически значимая связь между баллом по шкале Fazekas и фактом геморрагической трансформации на основании коэффициента ассоциации Крамера $V = 0,22$; $p<<0,001$. В соответствии с этим можно предположить, что риск ГТ был выше в группе с ТЛТ, вероятно, вследствие более выраженных очаговых сосудистых изменений белого вещества головного мозга.

При изучении взаимосвязи между размером очага инфаркта и риском развития ГТ установлено, что в целом пациенты исследуемых групп не различались по размерам очага, статистически значимых различий между размерами очагов у пациентов группы с ВВ ТЛТ и группы сравнения с установленным внутримозговым кровоизлиянием не выявлено ($U(82,84)=3275,50$; $p=0,589$). При анализе данного материала невозможно сделать вывод, что риск ГТ был связан с большими размерами очага.

Обсуждение. В данном исследовании мы провели оценку клинических и функциональных исходов вне зависимости от степени инвалидизации пациентов на мо-

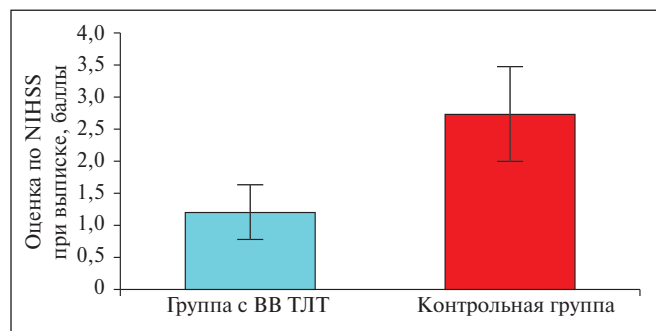


Рис. 2. Средние значения оценки по NIHSS при выписке из стационара у пациентов основной и контрольной групп с гемодинамически значимыми стенозами ($p<0,001$)

Fig. 2. Mean NIHSS scores at discharge in patients of the main and control groups with hemodynamically significant stenoses ($p<0.001$)

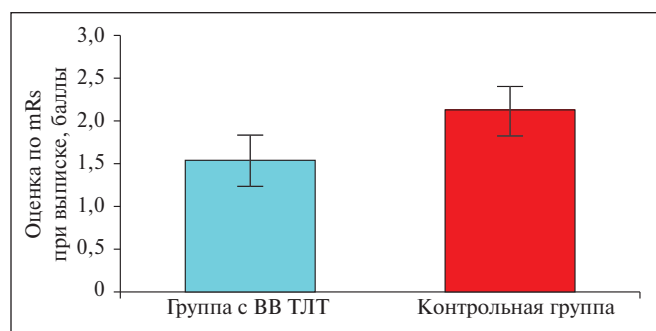


Рис. 3. Средние значения оценки по mRS при выписке из стационара у пациентов основной и контрольной групп с гемодинамически значимыми стенозами ($p<0,05$)

Fig. 3. Mean modified Rankin Scale scores at discharge in patients of the main and control groups with hemodynamically significant stenoses ($p<0.05$)

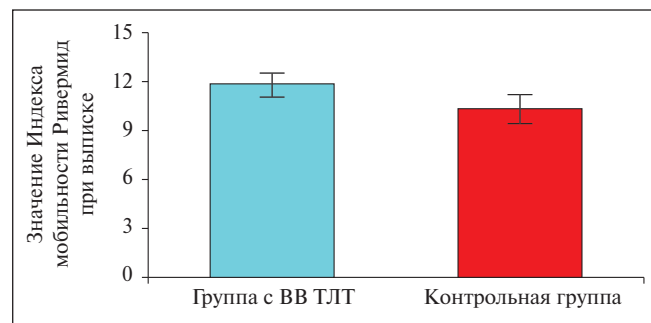


Рис. 4. Средние значения Индекса мобильности Ривермид при выписке из стационара у пациентов основной и контрольной групп с гемодинамически значимыми стенозами ($p<0,05$)

Fig. 4. Mean Rivermead Mobility Index scores at discharge in patients of the main and control groups with hemodynamically significant stenoses ($p<0.05$)

мент поступления в стационар в связи с неоднозначностью и спорностью определения того, какой дефицит считать инвалидирующим. Так, к примеру, в исследовании PRISMS (Potential of rtPA for Ischemic Strokes With Mild Symptoms), в котором оценивалась эффективность применения алтеплазы по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, инвалидирующим признается необратимый неврологический дефицит, не позволяющий пациенту справиться с самообслуживанием (передвижение, купание, соблюдение личной гигиены, прием пищи), бытовыми задачами или вернуться к прежней работе. В качестве неинвалидирующих симптомов в PRISMS приведены следующие: легкая афазия, изолированный прозопапарез, легкий изолированный верхний монопапарез (особенно недоминантной руки), легкие гемипарез или гемигипестезия, легкий сенсомоторный дефицит и легкая гемиатаксия с сохранением возможности самостоятельного передвижения. При этом наиболее часто встречающимися у пациентов нарушениями оказались легкая гемигипестезия (46%) и изолированный прозопапарез (39%) [12]. В нашей выборке пациентов ведущими проявлениями в группе с ВВ ТЛТ были центральный прозопапарез с пирамидной симптоматикой по гемитипу (63,4%) и легкая гемигипестезия (43,9%), в группе сравнения — дизартрия (67,9%) и изолированный прозопапарез (58,3%). Для уточнения того, является ли дефицит для пациента инвалидирующим, необходим тщательный сбор анамнеза, расспрос пациента о его домашних и профессиональных обязанностях, о его хобби, важно выяснить, является ли пациент правой или левой. Кроме того, необходим тщательный неврологический осмотр с оценкой тех параметров, которые не учитываются шкалой NIHSS, в том числе оценкой функции глотания, ходьбы пациента, так как нарушения этих функций могут быть крайне инвалидирующими [13]. Так, в группе с ВВ ТЛТ бульбарная симптоматика наблюдалась у 10 (12,2%) пациентов, в группе сравнения — у 2 (2,4%) пациентов. Соответственно, возникает потребность в применении у пациентов с малым неврологическим дефицитом не только NIHSS, которая недооценивает тяжесть состояния пациентов при инсультах вертебробазилярного бассейна, но и шкалы POST-NIHSS, направленной на оценку выраженности бульбарных нарушений, туловищной атаксии. При этом, несмотря на то что неврологический дефицит может быть расценен как легкий по NIHSS, физические (слабость, быстрая утомляемость, нарушения сна), когнитивные и психоэмоциональные последствия перенесенного инсульта могут также быть для пациента инвалидирующими, лишить его возможности вернуться к прежней работе и привести к снижению качества жизни [9, 14, 15]. Кроме того, есть работы, описывающие взаимосвязь конкретного неврологического дефицита и функциональных исходов. Так, например, выявлено, что наличие у пациента при госпитализации слабости в дистальных отделах верхних конечностей, слабости в нижних конечностях, нарушения походки, нарушения речи и гемигнигирования прогнозирует неблагоприятный исход у пациентов с легким неврологическим дефицитом [15].

Недавно был опубликован систематический обзор и метаанализ пяти статей, посвященных оценке эффективности и безопасности ВВ ТЛТ при ИИ с малым невро-

логическим дефицитом [16]. Общее число пациентов составило 2764, из них 1559 пациентов получили ВВ ТЛТ, 1205 пациентов составили контрольную группу. Авторы пришли к следующим выводам: пациенты, не получавшие ВВ ТЛТ, имели более высокие шансы достижения отличных функциональных исходов (0–1 балл mRS) через 90 дней после инсульта, чем пациенты, которым была проведена реперфузионная терапия (87,9 и 84,3% соответственно), но при этом сами авторы акцентируют внимание на том, что данные выводы получены на основании результатов исследований с разным уровнем качества: в обзор были включены два рандомизированных клинических исследования — PRISMS и ARAMIS (Antiplatelet vs. R-tPA for Acute Mild Ischemic Stroke) — и три обсервационных исследования; при этом частота симптомных ГТ оказалась незначительно выше в группе ВВ ТЛТ (в нашем исследовании выявлена тенденция к ее увеличению в группе с ВВ ТЛТ), частота летальных исходов и повторных инсультов была сопоставима между группами [16]. В нашем же исследовании мы получили результаты, свидетельствующие об эффективности ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ и легким неврологическим дефицитом и по динамике неврологического дефицита, и по функциональным исходам, но стоит отметить, что в нашем исследовании оценивались краткосрочные исходы (среднее время госпитализации в группе с ВВ ТЛТ — 10,5 дня, в группе сравнения — 10,8 дня), в то время как в большинстве исследований оцениваются исходы через 3 мес.

В нашей выборке пациентов продемонстрирована эффективность ВВ ТЛТ и в подгруппе пациентов с наличием стенозов МАГ. Несмотря на то что, как правило, у пациентов с наличием грубых стенозов или окклюзии МАГ в большинстве случаев развивается тяжелый неврологический дефицит, у некоторых пациентов в дебюте инсульта может быть негрубая неврологическая симптоматика благодаря хорошо развитым коллатералям. Кроме того, пациенты с наличием окклюзии крупных сосудов головы имеют более высокие риски раннего неврологического ухудшения (увеличение баллов по NIHSS >4 в течение 24 ч) и более неблагоприятные прогнозы [10]. В ноябре 2024 г. в журнале *Stroke* были опубликованы результаты постфактум-анализа исследования ARAMIS, на основании которых был сделан вывод, что у пациентов с ИИ и легким неинвалидирующим дефицитом без значимых стенозов крупных сосудов головы двойная антиагрегантная терапия в связи с присущими ей более низкой частотой развития раннего неврологического ухудшения и лучшим профилем безопасности может быть предпочтительнее, чем ВВ ТЛТ алтеплазой [17]. По данным субанализа исследования ARAMIS, у пациентов с неинвалидирующим инсультом со стенозами или окклюзиями МАГ выявлена сопоставимость двойной антиагрегантной терапии и ВВ ТЛТ. Однако критерии инвалидизации в определенной степени субъективны и зависят от рода деятельности пациента, его образа жизни и характера его функциональной активности. Полученные в нашем исследовании данные указывают на целесообразность проведения ВВ ТЛТ в ситуациях, когда сложно оценить степень инвалидизации. В случае наличия у пациента неинвалидирующего неврологического дефицита, согласно клиническим рекомендациям, целесообразна двойная антитромбоцитарная

терапия (для снижения риска раннего рецидива и раннего неврологического ухудшения). В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по профилактике и лечению ИИ и ТИА от 2024 г., пациентам при наличии легкого неинвалидизирующего дефицита (оценка по NIHSS <5 баллов) и окклюзии крупных сосудов головы рекомендовано проведение ВВ ТЛТ алтеплазой для предотвращения прогрессирования неврологического дефицита [8]. Так, учитывая, что локализация инфаркта и объем очага гипоперфузии тесно связаны с исходами при остром ИИ, ВВ ТЛТ может быть эффективна у пациентов с легким неврологическим дефицитом на момент поступления в стационар при наличии окклюзии крупного сосуда головы или дистальной окклюзии. Положительный эффект ВВ ТЛТ у этой группы пациентов может быть связан с хорошей реканализацией, а также с улучшением коллатерального кровообращения [18].

Проведенное нами исследование имеет ограничения: исследование являлось наблюдательным; период наблюдения за пациентами был ограничен длительностью госпитализации; не были оценены долгосрочные функциональные исходы через 3 и 6 мес.

Заключение. Таким образом, результаты нашего наблюдательного исследования показали, что проведение ВВ ТЛТ в группе пациентов с ИИ с оценкой по NIHSS <5 баллов ассоциировано с более благоприятным функциональным исходом в остром периоде ИИ независимо от степени инвалидизации. Также эффективность ВВ ТЛТ была продемонстрирована в подгруппе пациентов с наличием значимых стенозов МАГ. Необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования на большой выборке пациентов по изучению краткосрочных и долгосрочных функциональных исходов после проведения ВВ ТЛТ у пациентов с ИИ и легким неврологическим дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алашеев АМ, Белкин АА, Богатырева МД, редакторы. Протокол тромболитической терапии острого ишемического инсульта. Санкт-Петербург; 2023. 52 с. [Alasheev AM, Belkin AA, Bogatyreva MD, editors. Protocol of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. St. Petersburg; 2023. 52 p. (In Russ.)].
- Merlino G, Nesi L, Vergobbi P, et al. The use of alteplase, although safe, does not offer clear clinical advantages when mild stroke is non-disabling. *Front Neurol*. 2023 Jul 17;14:1212712. doi: 10.3389/fneur.2023.1212712
- Sykora M, Krebs S, Simader F, et al; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):109-19. doi: 10.1177/1747493021991969. Epub 2021 Feb 10.
- Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):560-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593897. Epub 2011 Nov 3.
- Ali SF, Siddiqui K, Ay H, et al. Baseline Predictors of Poor Outcome in Patients Too Good to Treat With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2016 Dec;47(12):2986-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014871. Epub 2016 Nov 10.
- Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al; ARAMIS Investigators. Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients With Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jun 27;329(24):2135-44. doi: 10.1001/jama.2023.7827
- 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.
- Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, Межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России» Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 (дата обращения 30.01.2025) [All-Russian Society of Neurologists, National Association for Stroke Control, Association of Neurosurgeons of Russia, IPO "Association of Neuroanesthesiologists and Neurointensivists", Union of Rehabilitologists of Russia. Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 (accessed 30.01.2025) (In Russ.)].
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. doi: 10.1161/STR.0000000000000163. Erratum in: *Stroke*. 2018 Jun;49(6):e233-e234. doi: 10.1161/STR.0000000000000172
- Seners P, Perrin C, Lapergue B, et al; MINOR-STROKE Collaborators. Bridging Therapy or IV Thrombolysis in Minor Stroke with Large Vessel Occlusion. *Ann Neurol*. 2020 Jul;88(1):160-9. doi: 10.1002/ana.25756. Epub 2020 May 14.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
- Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al; PRISMS Investigators. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):156-66. doi: 10.1001/jama.2018.8496
- Braksick SA, Rabinstein AA. Thrombolysis Is Not Indicated for Minor Strokes If They Are Truly Nondisabling. *Stroke*. 2024 Apr;55(4):893-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.046549
- Marsh EB, Girgenti S, Llinas EJ, Brunson AO. Outcomes in Patients with Minor Stroke: Diagnosis and Management in the Post-thrombectomy Era. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr;20(3):732-43. doi: 10.1007/s13311-023-01349-5. Epub 2023 Feb 8.
- Yaghi S, Willey JZ, Khatri P. Minor ischemic stroke: Triaging, disposition, and outcome. *Neurol Clin Pract*. 2016 Apr;6(2):157-63. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000234
- Alhazzani A, Al-Ajlan FS, Alkhiri A, et al. Intravenous alteplase in minor nondisabling ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2024 Sep;9(3):521-9. doi: 10.1177/23969873241237312. Epub 2024 Mar 11.

17. Cui Y, He C, Li ZA, et al.
Dual Antiplatelet Versus Alteplase
for Early Neurologic Deterioration
in Minor Stroke With Versus Without
Large Vessel Occlusion: Prespecified Post

Hoc Analysis of the ARAMIS Trial. *Stroke*.
2024 Nov;55(11):2590-8.
doi: 10.1161/STROKEAHA.124.048248.
Epub 2024 Oct 10.

18. Tsivgoulis G, Goyal N, Katsanos AH, et al.
Intravenous thrombolysis for large vessel
or distal occlusions presenting with mild stroke
severity. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):1039-47.
doi: 10.1111/ene.14199. Epub 2020 Mar 23.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
07.02.2025 / 26.04.2025 / 27.04.2025

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.

Сулейманова М.Р. <https://orcid.org/0009-0001-8680-4928>
Данилова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>
Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД



Табеева Г.Р.¹, Амелин А.В.², Ваганова Ю.С.², Ковальчук Н.А.³, Тринитатский Ю.В.⁴, Хайбуллина Д.Х.⁵, Байдина Т.В.⁶, Спирин Н.Н.⁷, Цукурова Л.А.⁸, Вольная Е.Д.⁹, Кошелева А.П.¹⁰, Соколова И.А.¹¹, Ляхова Е.А.¹²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ООО «Акушерство», Москва; ⁴Центр неврологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону; ⁵кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ⁶кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ⁷ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль; ⁸ООО «ДОКБРАИН», Краснодар; ⁹ЗАО «Юнимед-С», Москва; ¹⁰ООО «ЭрСи Медикал», Новосибирск; ¹¹ООО «Медис», Нижний Новгород; ¹²АО «Нижфарм», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8;

³Россия, 129626, Москва, просп. Мира, 102, стр. 23; ⁴Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170;

⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

⁷Россия, 150030, Ярославль, Суздальское шоссе, 39; ⁸Россия, 350049, Краснодар, ул. Бабушкина, 220;

⁹Россия, 119571, Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, 11, стр. А; ¹⁰Россия, 630005, Новосибирск, ул. Гоголя, 38; ¹¹Россия, 603070, Нижний Новгород, ул. Пролетарская, 3;

¹²Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 6, стр. 2

Фармакологическое лечение приступов головной боли напряжения (ГБН) предполагает выбор наиболее эффективного и безопасного анальгетика. Однако выбор препарата купирования ограничивается недостаточным числом доказательных исследований при этой форме головной боли (ГБ).

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) по сравнению с лорноксикамом (Ксефокам), напроксеном и ибупрофеном в купировании эпизодов ГБ у пациентов с частой эпизодической ГБН в рутинной практике.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) проспективное исследование РАПИД, проведенное в 10 клинических центрах Российской Федерации, были включены 400 взрослых пациентов (женщин — 74,5%, мужчин — 25,5%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст — 39,83±12,58 года) с частой эпизодической ГБН, которым в рутинной практике был назначен один из нестероидных противовоспалительных препаратов (Ксефокам и Ксефокам рапид, ибупрофен, напроксен). Оценивали число полностью купированных эпизодов ГБН; изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа дней с ГБ, среднего числа эпизодов ГБН в месяц, средней длительности эпизода ГБН, среднего балла по цифровой рейтинговой шкале; время от момента приема препарата до частичного и полного купирования эпизода ГБН; среднее число дней с приемом изучаемых препаратов; число пациентов, использующих НПВП 15 дней в месяц и чаще; число пациентов, принимающих дополнительные лекарственные препараты для купирования эпизодов ГБН; удовлетворенность пациентов назначенным лечением; число пациентов, прекративших прием препаратов; частоту нежелательных явлений на фоне терапии.

Результаты. Показана, в целом, высокая эффективность препаратов Ксефокам и Ксефокам рапид в купировании приступов ГБН. При этом полученные данные позволяют выделить некоторые приоритетные эффекты исследуемых препаратов. Так, препараты Ксефокам и Ксефокам рапид показали наибольшую эффективность в отношении полного купирования ГБ в течение 2 ч после приема. При этом Ксефокам рапид показал наибольшую эффективность среди всех групп в отношении полного купирования ГБ в первые 30 мин после приема. Также отмечено наибольшее снижение балла по цифровой рейтинговой шкале в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Кроме того, было зарегистрировано преимущество препаратов Ксефокам и Ксефокам рапид в отношении наименьшей потребности в дополнительных препаратах для купирования ГБ среди всех исследуемых групп, что может быть связано с быстрым наступлением обезболивающего действия и высоким профилем безопасности препаратов. Пациенты из группы препарата Ксефокам рапид чаще оценивали удовлетворенность терапией как отличную.

Заключение. Препарат Ксефокам рапид показал высокий профиль безопасности и отличную переносимость, с наименьшей частотой нежелательных явлений среди всех исследуемых групп.

Ключевые слова: головная боль напряжения; купирование приступа головной боли напряжения; нестероидные противовоспалительные препараты; лорноксикам; ибупрофен; напроксен; Ксефокам.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Амелин АВ, Ваганова ЮС, Ковальчук НА, Тринитатский ЮВ, Хайбуллина ДХ, Байдина ТВ, Спири́н НН, Цукурова ЛА, Вольная ЕД, Кошелева АП, Соколова ИА, Ляхова ЕА. Головная боль напряжения и эффективное обезболивание: результаты проспективного многоцентрового клинического исследования РАПИД. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):49–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-49-59

Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial

Tabeeva G.R.¹, Amelin A.V.², Vaganova Yu.S.², Kovalchuk N.A.³, Trinitatskiy Yu.V.⁴, Khaibullina D.Kh.⁵, Baydina T.V.⁶, Spirin N.N.⁷, Tsukurova L.A.⁸, Volnaya E.D.⁹, Kosheleva A.P.¹⁰, Sokolova I.A.¹¹, Lyakhova E.A.¹²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³LLC “Akusherstvo”, Moscow;

⁴Center for Neurology “Rostov Regional Clinical hospital”, Rostov-on-Don; ⁵Department of Neurology, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan;

⁶Department of Neurology and Medical Genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ⁷Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl; ⁸LLC “DOCBRAIN”, Krasnodar; ⁹CJSC “Unimed-S”, Moscow;

¹⁰LLC “RC Medical”, Novosibirsk; ¹¹LLC “Medis”, Nizhny Novgorod; ¹²Nizhfarm, Moscow

¹¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{26–8}8, L’va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ³¹⁰²102, Mira Prosp, Build. 23, Moscow 129626, Russia; ⁴¹⁷⁰170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015, Russia; ⁵³⁶36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

⁶²⁶26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ⁷³⁹39, Suzdalskoye Sh., Yaroslavl 150030, Russia; ⁸²²⁰220, Babushkina St., Krasnodar 350049, Russia; ^{911A}11A, 26 Bakinskih Komissarov St., Moscow 119571, Russia; ¹⁰³⁸38, Gogolya St., Novosibirsk 630005, Russia;

¹¹³13, Proletarskaya St., Nizhny Novgorod 603070, Russia; ¹²⁶6, Presnenskaya Emb., Build. 2, Moscow 123112, Russia

Pharmacological treatment of tension-type headache (TTH) attacks involves the selection of the most effective and safe analgesic. However, the choice of medication is limited by the insufficient number of evidence-based studies for this type of headache (HA).

Objective: to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of fast-release lornoxicam (Xefocam rapid) compared to standard lornoxicam (Xefocam), naproxen, and ibuprofen in relieving headache episodes in patients with frequent episodic TTH in routine clinical practice.

Material and methods. The multicenter, observational (non-interventional), prospective RAPID study was conducted in 10 clinical centers across the Russian Federation and included 400 adult patients (74.5% women, 25.5% men) aged 18 to 76 years (mean age: 39.83±12.58 years) with frequent episodic TTH who were prescribed one of the following NSAIDs in routine practice: Xefocam, Xefocam rapid, ibuprofen, or naproxen. The following outcomes were assessed: the number of completely relieved TTH episodes, changes from baseline in the mean number of headache days, mean number of TTH episodes per month, mean duration of TTH episodes, and mean pain intensity on a numerical rating scale, time from drug intake to partial and complete relief of a TTH episode, mean number of days with intake of the drugs in question, number of patients using NSAIDs ≥15 days per month, number of patients taking additional medications for TTH relief, patient satisfaction with the prescribed treatment, number of patients who discontinued treatment, and the frequency of adverse events during therapy.

Results. The study demonstrated overall high efficacy of Xefocam and Xefocam rapid in relieving TTH attacks. At the same time, the data obtained allow the identification of some priority effects of investigated drugs. Thus, Xefocam and Xefocam rapid showed the highest efficacy in achieving complete headache relief within 2 hours after intake. Moreover, Xefocam rapid was the most effective across all groups in achieving complete headache relief within the first 30 minutes. The greatest reduction in the numerical rating scale (NRS) score was also observed in the Xefocam rapid and Xefocam groups. In addition, Xefocam and Xefocam use demonstrated the lowest need for additional medications for pain relief among all groups, which may be related to the rapid onset of analgesic action and high safety profile of these drugs. Patients in the Xefocam rapid group more frequently rated their satisfaction with the therapy as excellent.

Conclusion. Xefocam rapid showed a high safety profile and excellent tolerability, with the lowest incidence of adverse events among all study groups.

Keywords: tension-type headache; relief of tension-type headache; non-steroidal anti-inflammatory drugs; lornoxicam; ibuprofen; naproxen; Xefocam.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Amelin AV, Vaganova YuS, Kovalchuk NA, Trinitatskiy YuV, Khaibullina DKh, Baydina TV, Spirin NN, Tsukurova LA, Volnaya ED, Kosheleva AP, Sokolova IA, Lyakhova EA. Tension-type headache and effective pain relief: results of the prospective multicenter RAPID clinical trial. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):49–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-49-59

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным неврологическим расстройством во всем мире [1]. По данным Global Burden of Disease (GBD), в 2017 г. в мире насчитывалось примерно 2,33 млрд человек с ГБН, причем распространенность ее в период с 1990 по 2017 г. увеличилась на 31,7% [2]. Предполагаемая распро-

страненность ГБН в течение 1 года в популяционных исследованиях варьирует от 10,8 до 86,6% [3].

ГБН — первичная головная боль (ГБ), которая характеризуется повторяющимися эпизодами цефалгий легкой или умеренной интенсивности. ГБ, как правило, двусторонняя, диффузная, хотя она может также возникать в области

лба, задних отделов головы и шеи. По характеру боль чаще описывается как давящая или сжимающая и обычно характеризуется отсутствием сопутствующих симптомов, таких как светобоязнь, фонофобия и тошнота. Диагностика ГБН основана на клинических критериях 3-го издания Международной классификации головной боли (МКГБ-3), которая подразделяет ГБН на три подтипа в зависимости от частоты ГБ: нечастая эпизодическая ГБН (ЭГБН; ГБ в течение в среднем менее 1 дня в месяц или менее 12 дней в год), частая ЭГБН (ГБ в течение 1–14 дней в месяц или более 12, но менее 180 дней в год) и хроническая ГБН (ХГБН; ГБ 15 и более дней в месяц или 180 и более дней в год) [4]. Эти различия важны, поскольку нечастая ЭГБН оказывает минимальное воздействие на людей и редко требует обращения за медицинской помощью, тогда как ХГБН связана со значительной инвалидизацией и часто трудно поддается лечению [2].

Терапевтические стратегии при ГБН должны носить мультимодальный характер и предполагают их адаптацию для каждого пациента; соответственно, они могут включать фармакотерапию, интервенционные методы, поведенческую терапию, физиотерапию и трудотерапию, физические упражнения, модификацию стиля жизни и управление стрессом [3]. Нечастую ЭГБН можно контролировать в первую очередь с помощью симптоматических фармакологических лекарственных средств (ЛС) и изменения образа жизни, но частая ЭГБН или ХГБН наряду с купированием приступов может потребовать профилактической фармакотерапии и/или поведенческих вмешательств [5, 6].

Проблемы обезболивания при ГБН

Фармакотерапия рекомендуется для пациента с ГБН, если немедикаментозная терапия оказывает ограниченный эффект [7]. Препараты для симптоматического облегчения обычно назначаются пациентам с ЭГБН и ХГБН, в то время как профилактические меры следует рассматривать для пациентов с частой ЭГБН и ХГБН [4, 5, 8]. Принятие решения о назначении ЛС требует учета формы и тяжести приступов ГБН, а также предпочтений пациентов. Известно, что 59% всех пациентов имеют нечастые эпизодические ГБН, однако в течение года 24–37% из них испытывают ГБ один раз в месяц или чаще, 10% – еженедельно [9, 10]. Эти пациенты нуждаются в постоянном обезболивании и обеспечении надежным анальгетиком [10].

Симптоматическая фармакологическая терапия при ЭГБН и ХГБН предполагает использование простых и комбинированных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7]. Эффективность простых анальгетиков имеет тенденцию к снижению с увеличением частоты ГБ [7]. У пациентов с хронической ГБН простые анальгетики обычно неэффективны и должны использоваться с осторожностью из-за риска лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ). Поэтому всегда следует рассматривать другие вмешательства, такие как немедикаментозное лечение и профилактическая фармакотерапия [7]. Большинство рандомизированных плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали, что ацетилсалициловая кислота в дозах 500 и 1000 мг и ацетаминофен 1000 мг эффективны в симптоматической терапии ГБН [7]. Часто используется сочетание анальгетиков с кофеином, кодеином, седативными средствами или транкви-

лизаторами, однако систематическое использование комбинированных анальгетиков сопряжено с риском зависимости, злоупотребления и хронизации ГБ с формированием ЛИГБ [8]. НПВП (например, ибупрофен в дозе 200–400 мг, напроксен натрия 375–550 мг, кетопрофен 25–50 мг и диклофенак калия 50–100 мг) также показали преимущества в купировании эпизодов ГБН по сравнению с плацебо [7]. При этом в сравнительных исследованиях сообщается, что НПВП в целом более эффективны, чем ацетаминофен и аспирин [7].

В клинической практике, между тем, проблема выбора эффективного анальгетика для купирования приступов ГБН связана во многом с недостаточным количеством доказательных исследований при этой форме ГБ по сравнению, например, с мигренью [11]. А персонализированный выбор симптоматического препарата является затруднительным из-за отсутствия сравнительных исследований, с чем связаны многочисленные расхождения относительно уровней доказательств и, соответственно, приоритетного положения ЛС в различных клинических рекомендациях по ГБН [11].

Важной проблемой интерпретации результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) при ГБН является неоптимальное использование различных параметров эффективности ЛС. Согласно рекомендациям Международного общества головной боли (International Headache Society, IHS), в качестве основного параметра эффективности рассматривается доля пациентов с полным обезболиванием через 2 ч после приема анальгетика (число пациентов, которых необходимо лечить; number needed to treat, NNT) [12]. В качестве вторичных параметров используются такие показатели, как доля пациентов со снижением уровня боли в различные временные интервалы (через 1, 2, 4 и 24 ч от момента приема ЛС), отличия интенсивности боли от исходного уровня в различные временные интервалы, динамика нарушений функционирования, использование дополнительного обезболивания, постоянство эффектов в последовательных приступах, а также учет нежелательных явлений (НЯ) и предпочтений пациентов [12]. Использование вышеупомянутых параметров позволит повысить качество доказательств, в том числе в сравнительных исследованиях [11].

Известно, что при выборе стратегии купирования ГБ приоритетным является использование ЛС с наилучшей доказательной базой в РКИ. Хотя РКИ менее подвержены предвзятости, однако они могут предоставить только часть информации, которая необходима нам для принятия решений в повседневной медицинской практике [6]. В этом контексте исследования в реальной клинической практике, или наблюдательные исследования, предоставляют более обширную информацию, поскольку в них нет ограничений РКИ: нет жестких критериев включения или исключения, не исключается сопутствующая патология и сопутствующая терапия, имеется возможность изменения условий проведения исследования (продолжительность, дозирование, легкие приступы и др.). Кроме того, в исследованиях в реальной клинической практике не используется плацебо, а в качестве препаратов сравнения используются лучшие зарегистрированные варианты лечения. Таким образом, эти две категории исследований не конкурируют, а скорее дополняют друг друга.

В 2024 г. проведено исследование сравнительной эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) в купировании эпизодов ГБН у пациентов в рутинной практике (РАПИД).

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости лорноксикама в форме быстрого высвобождения (Ксефокам рапид) по сравнению с лорноксикамом (Ксефокам), напроксеном и ибупрофеном в купировании эпизодов ГБ у пациентов с частой ЭГБН в рутинной практике.

Материал и методы. Данное исследование представляло собой многоцентровое наблюдательное (неинтервенционное) проспективное исследование с первичным сбором данных. Исследование проведено в 10 клинических центрах Российской Федерации.

Изучаемая популяция. Исследование включало 400 взрослых пациентов обоего пола (женщин — 74,5%, мужчин — 25,5%) в возрасте от 18 до 76 лет. Средний возраст пациентов составлял $39,83 \pm 12,58$ года.

Основные критерии включения: пациенты с частой ЭГБН (частота эпизодов ГБН не реже 1 раза в неделю) согласно критериям МКГБ-3 2018 г.; решение о назначении терапии принималось врачом до включения пациента в исследование, не более чем за 7 дней).

Основные критерии не включения: противопоказания к приему изучаемых препаратов (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению); установленная гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препаратов; любые причины медицинского и иного характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании; беременность и период грудного вскармливания; вторичная ГБ (связанная с цереброваскулярной болезнью, травмой, артериальной гипертензией и т. д.); ХГБН (≥ 15 дней с ГБ в месяц на протяжении не менее 3 мес); наличие показаний к назначению или прием препаратов для профилактики ГБН (антидепрессантов и/или антиконвульсантов) на момент включения в исследование; ЛИГБ.

Описание медицинского вмешательства. В соответствии с назначенной рутинным образом терапией пациенты были разделены на четыре группы:

- группа 1 — 97 пациентов, принимавших Ксефокам рапид (таблетки быстрого высвобождения; действующее вещество — лорноксикам);
- группа 2 — 98 пациентов, принимавших Ксефокам (таблетки; действующее вещество — лорноксикам);
- группа 3 — 101 пациент, принимавший напроксен (таблетки);
- группа 4 — 104 пациента, принимавших ибупрофен (таблетки).

Препараты напроксена и ибупрофена могли включать в себя зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты с различными торговыми наименованиями в лекарственной форме «таблетки» (включая таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с действующим веществом напроксен и ибупрофен, исключая комбинации. Режим дозирования определялся врачом индивидуально согласно инструкции по медицинскому применению препарата (средние терапевтические дозы).

Первичная конечная точка эффективности. Число и доля (%) полностью купированных эпизодов ГБН через 2 ч после приема препарата (временные рамки — на протяжении всего исследования).

Вторичные конечные точки. Число и доля (%) полностью и частично купированных эпизодов ГБН через 30 мин, 1, 4, 6 ч после приема препарата; число и доля (%) пациентов с как минимум одним полностью и частично купированным эпизодом ГБН через 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата; изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа дней с ГБ, а также среднего числа эпизодов ГБН в месяц; изменение по сравнению с исходным уровнем средней длительности эпизода ГБН (в часах); изменение среднего балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) через 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата по сравнению со значением до приема; среднее (медианное) время от момента приема препарата до частичного купирования эпизода ГБН (снижение на 50% и более балла по ЦРШ по сравнению со значением до приема препарата) и до полного ($\geq 80\%$) купирования эпизода ГБН; среднее число дней с приемом изучаемых препаратов; число и доля (%) пациентов, использующих НПВП 15 и более дней в месяц; число и доля (%) пациентов с приемом дополнительных лекарственных препаратов для купирования эпизодов ГБН; удовлетворенность пациентов назначенным лечением; число и доля (%) пациентов, прекративших прием препаратов (самостоятельно или по рекомендации врача) с указанием причины; количество, частота (%) и тип любых нежелательных явлений и реакций на фоне терапии.

Наблюдение за пациентами, график и процедуры визитов. Данные исследования были собраны во время трех визитов пациента в центр.

Во время визита 1 (визит включения) после решения о назначении терапии и получения согласия пациента на участие в исследовании собирались клинико-демографические данные, проводилось физикальное обследование (в соответствии с рутинной клинической практикой), врач опрашивал пациента согласно анкете ГБ (анкета включала в себя оценку числа эпизодов ГБН и числа дней с ГБ в месяц, а также длительность эпизода ГБН в среднем за последние 3 мес, предшествовавшие моменту включения пациента в исследование) и просил его отметить интенсивность ГБ в последнее время по ЦРШ, которая состояла из последовательного ряда чисел от 0 до 10, где «0» — отсутствие боли, а «10» — очень сильная боль. На этом визите пациенту выдавался дневник ГБ. Дневник необходимо было заполнять каждый раз при возникновении эпизода ГБН, отмечая для каждого эпизода следующую информацию: дата и время начала и окончания эпизода ГБН; интенсивность приступа ГБ по ЦРШ; факт приема лекарственных препаратов для купирования эпизода ГБН: да/нет. Также указывались название принятого препарата, его доза и лекарственная форма, количество принятых доз и путь применения. Пациента просили оценить и отметить в дневнике интенсивность боли по ЦРШ от 0 до 10 в точках 30 мин, 1, 2, 4, 6 ч после приема препарата.

Визит 2 проводился приблизительно через 6 нед после визита 1 (6-я неделя ± 3 дня). В ходе визита проводилось физикальное обследование, оценивался заполненный пациентом дневник ГБ.

Характеристики ГБ и болезненность перикраниальных мышц при включении пациентов в исследование (визит 1)

Characteristics of HA and pericranial muscle tenderness at baseline (visit 1)

Характеристика	Группа				Все субъекты (n=400)	p-value
	ибупрофен (n=104)	Ксефокам (n=98)	Ксефокам рапид (n=97)	напроксен (n=101)		
Число эпизодов в месяц, M±SD	7,45 (2,42)	7,55 (2,36)	7,95 (2,78)	7,87 (2,57)	7,7 (2,54)	0,472*
Число дней с болью в месяц, M±SD	7,56 (2,55)	7,69 (2,42)	8,08 (2,71)	8,25 (3,07)	7,89 (2,71)	0,242*
Длительность ГБ, M±SD	6,36 (6,33)	6,71 (7,66)	7,1 (6,85)	7,54 (10,02)	6,92 (7,83)	0,782*
Интенсивность ГБ по ЦРШ, баллы, M±SD	5,57 (1,03)	5,5 (1,09)	5,72 (1,15)	5,52 (1,22)	5,58 (1,12)	0,526*
Болезненность перикраниальных мышц (n=400):						
да	58 (55,77)	51 (52,04)	63 (64,95)	50 (49,5)	222 (55,5)	0,144**
нет	46 (44,23)	47 (47,96)	34 (35,05)	51 (50,5)	178 (44,5)	

Примечание. * — непараметрический критерий Краскелла—Уоллиса; ** — критерий χ^2 Пирсона.

Визит 3 (финальный визит) проводился на 12-й неделе $\pm$ 3 дня. Аналогично проводилось физикальное обследование, оценивался заполненный пациентом дневник ГБ, регистрировались данные о приеме сопутствующих препаратов. Также во время данного визита пациента просили оценить его удовлетворенность назначенным лечением по 5-балльной шкале (шкала Лайкерта).

Статистический анализ данных был проведен в программной среде RStudio (версии 2024.9.1.394) с использованием языка программирования R версии 4.4.2 (2024-10-31 ucrt). До проведения анализа данные, полученные из разных клинических центров, были объединены в общий набор данных. Пропущенные данные не замещались. Все анализы были проведены как по всей выборке, так и по каждой группе назначенного лечения (Ксефокам рапид, Ксефокам, напроксен или ибупрофен). Полная выборка для анализа (FAS) включала всех пациентов, подписавших информированное согласие, которые соответствуют критериям включения при отсутствии критериев невключения. Популяция для оценки безопасности и переносимости включает всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу изучаемого препарата. Для представления всех данных, собранных в ходе исследования, использовались методы описательной статистики. Для всех количественных показателей приведены число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, минимум, максимум, медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для всех качественных показателей приведены абсолютные частоты категорий и процентное значение каждой категории. Для сравнения групп по количественным переменным в случае нормального распределения целевой переменной во всех группах использовался дисперсионный анализ (ANOVA), иначе использовался непараметрический критерий Краскелла—Уоллиса. По категориальным переменным группы сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона в случае, если число субъектов во всех ячейках сводной таблицы составляло строго больше пяти, иначе использовался точный критерий Фишера.

Этические аспекты исследования. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изло-

женными в Хельсинкской декларации [13], и другими применимыми нормативными актами, предусмотренными для проведения неинтервенционных и/или наблюдательных исследований [14–16]. Решение о включении пациента в исследование было строго отделено от назначения изучаемой терапии. Лечение и наблюдение пациентов осуществлялись в рамках рутинной клинической практики. Перед началом исследования все документы исследования были одобрены Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола №04 от 01.03.2024), а также независимыми (локальными) этическими комитетами исследовательских центров.

Результаты. В общей сложности в исследование было включено 400 пациентов (подписали информированное согласие). Из них 398 (99,5%) пациентов завершили исследование согласно протоколу, и два пациента (0,5%) выбыли досрочно. Полная выборка для анализа эффективности и безопасности составила 400 пациентов.

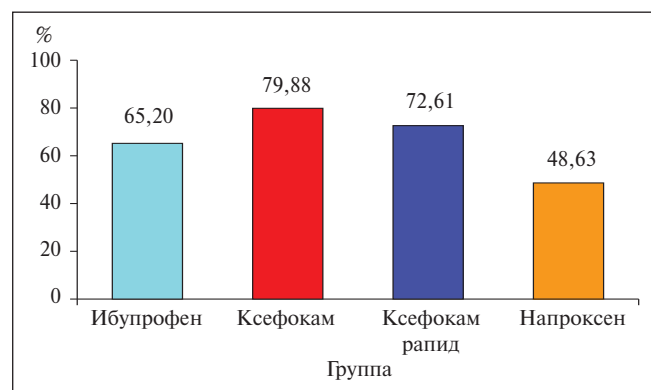


Рис. 1. Доля эпизодов ГБН, полностью купированных в течение 2 ч после приема препарата, %

Fig. 1. Proportion of TTH episodes completely relieved within 2 hours after drug intake, %

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

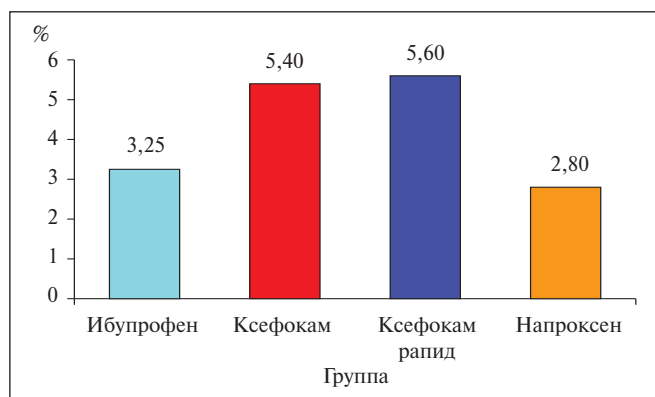


Рис. 2. Доля эпизодов ГБН, полностью купированных через 30 мин после приема препарата, %

Fig. 2. Proportion of TTN episodes completely relieved within 30 minutes after drug intake, %

В таблице представлены основные исходные характеристики ГБ включенных пациентов. Статистически значимых различий между группами на исходном этапе выявлено не было.

Всего в исследовании было зарегистрировано 5592 эпизода ГБН, по поводу которых принимался один из назначенных врачом препаратов.

Частота купирования эпизодов ГБН после приема препаратов. Наибольшее число и доля полностью купированных в течение 2 ч эпизодов (первичная конечная точка) наблюдались после приема препарата Ксефокам — 1084/1357 (79,88%). Далее следовал препарат Ксефокам рапид: в течение 2 ч после его приема полностью купировались 957/1318 (72,61%) эпизодов.

В течение 2 ч после приема препаратов ибупрофена и напроксена полностью купировались 903/1385 (65,2%) и 745/1532 (48,63%) эпизодов соответственно. Таким образом, для этих препаратов отмечались меньшие по сравнению с препаратами Ксефокам и Ксефокам рапид общие доли полностью купированных эпизодов в течение 2 ч (рис. 1). Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$, критерий χ^2 Пирсона).

При этом наибольшая эффективность в первые 30 мин среди групп терапии наблюдалась после приема препарата Ксефокам рапид; доля полностью купированных эпизодов ГБН в этой точке составила 5,60% (рис. 2).

Наибольшие среди исследуемых групп совокупные доли полностью купированных эпизодов наблюдались в те-

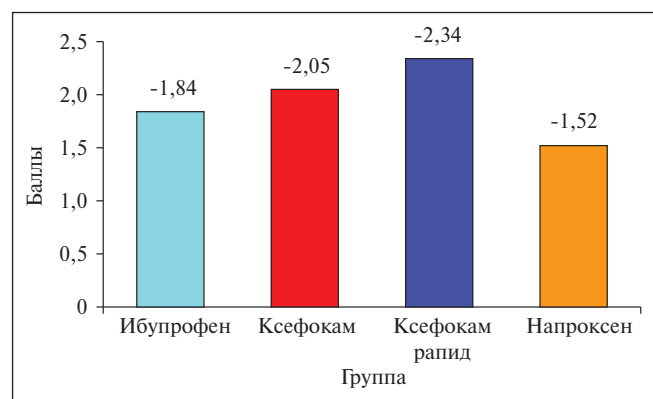


Рис. 4. Среднее снижение балла по ЦРШ через 30 мин после приема препарата

Fig. 4. Mean reduction in NRS score 30 minutes after drug intake

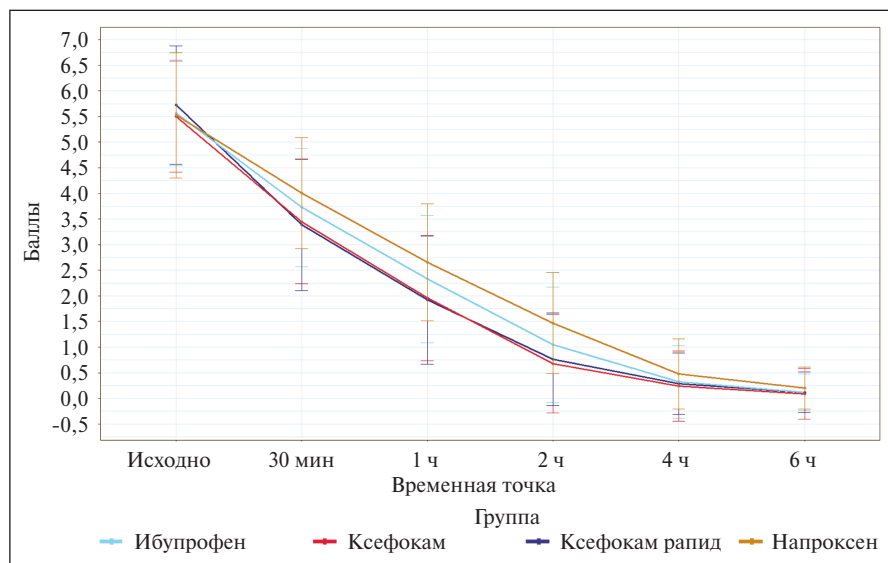


Рис. 3. Динамика среднего балла по ЦРШ в течение 6 ч после приема препаратов.

По оси X представлена временная точка, по оси Y — средние ($\pm$ SD) значения показателя в каждой группе (здесь и на рис. 5, 6)

Fig. 3. Dynamics of mean numerical rating scale (NRS) score within 6 hours after drug intake. X-axis shows time points; Y-axis shows mean ($\pm$ SD) values in each group (also applies to Fig. 5 and 6)

чение 1, 4 и 6 ч после приема препарата Ксефокам — 475 (35%), 1262 (93%) и 1333 (98,23%) эпизодов соответственно. Далее следовал препарат Ксефокам рапид (331/1318; 25,11% эпизодов). Различия между группами терапии в отношении частоты полного купирования эпизодов к моментам времени 30 мин и 1 ч после приема препарата были статистически значимы (все $p < 0,001$, критерий χ^2 Пирсона).

Динамика интенсивности эпизода ГБН по ЦРШ после приема препаратов.

При оценке динамики интенсивности боли по ЦРШ в течение 6 ч после приема назначенных препаратов статистически значимые различия между группами в изменении среднего балла ЦРШ по сравнению с исходным были продемонстрированы через 30 мин, 1 и 2 ч после приема препарата (все $p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла—Уоллиса; рис. 3).

Среднее снижение балла по ЦРШ через 30 мин после приема препарата было статистически зна-

чимо выше в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группами ибупрофена и напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки). Так, через 30 мин в группе препарата Ксефокам рапид среднее снижение балла по ЦРШ составило -2,34 (95% ДИ от -2,59 до -2,09) балла (рис. 4).

Среднее снижение балла по ЦРШ через 1 ч также было максимальным в группе Ксефокам рапид и составило -3,8 (95% ДИ от -4,08 до -3,53) балла, далее следовал Ксефокам — среднее снижение интенсивности ГБ составило -3,54 (95% ДИ от -3,88 до -3,21) балла. В группе ибупрофена среднее снижение составило -3,24 (95% ДИ от -3,53 до -2,94) балла, а в группе напроксена среднее снижение составило -2,87 (95% ДИ от -3,16 до -2,58) балла. Статистически значимо выше было среднее снижение балла по ЦРШ в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группами ибупрофена и напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки).

Аналогично среднее снижение балла по ЦРШ через 2 ч после приема препарата было статистически значимо выше в группе препарата Ксефокам рапид по сравнению с группой напроксена (множественные сравнения, тест Тьюки).

Таким образом, анализ динамики интенсивности ГБ в течение первых 2 ч после приема препаратов показал наибольшее снижение балла по ЦРШ в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Полученные данные указывают на высокую эффективность лорноксикама в начальный период после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном ($p < 0,001$).

Средняя длительность наступления полного и частичного (уменьшение интенсивности ГБ по крайней мере на 50% от исходного уровня) обезболивающего эффекта. Частичное купирование эпизода ГБН после приема препарата Ксефокам рапид наступало в среднем через 1,09 (95% ДИ 0,95–1,12) ч. Скорость наступления частичного купирования была статистически значимо выше, чем в группах ибупрофена и напроксена ($p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса, множественные сравнения, тест Тьюки).

Полное купирование эпизода ГБН после приема препарата Ксефокам рапид наступало в среднем через 2,21 (95% ДИ 1,97–2,46) ч. Скорость наступления полного купирования была статистически значимо выше,

чем таковая в группе напроксена ($p < 0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса, множественные сравнения, тест Тьюки).

Изменение среднего числа эпизодов ГБН в месяц. На исходном уровне (см. таблицу) группы были сопоставимы по показателю среднего числа эпизодов ГБН в месяц ($p = 0,472$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса). На 3-й месяц терапии в группах Ксефокам, Ксефокам рапид и ибупрофен число эпизодов ГБН в месяц уменьшилось в 2 раза (рис. 5).

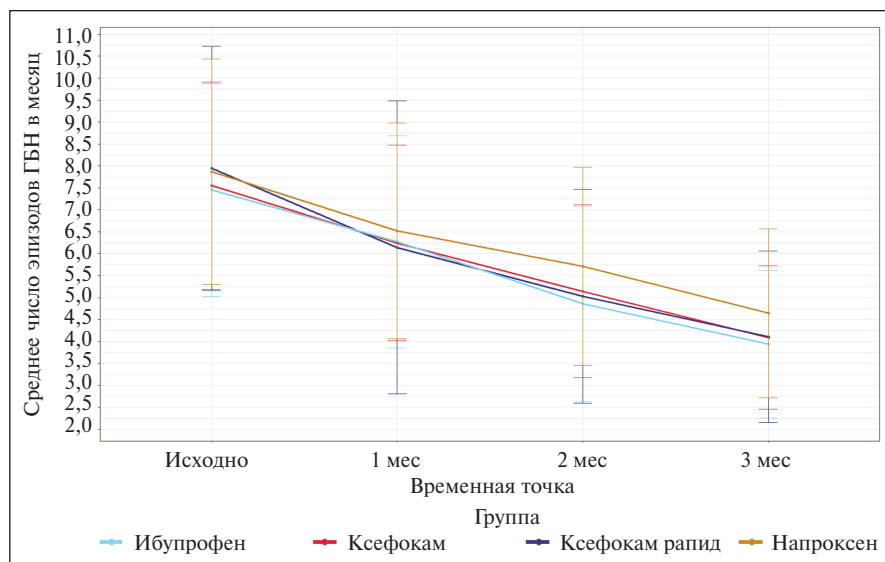


Рис. 5. Изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа эпизодов ГБН в месяц в течение 3 мес терапии

Fig. 5. Change against the baseline in the mean number of TTH episodes per month over 3 months of therapy

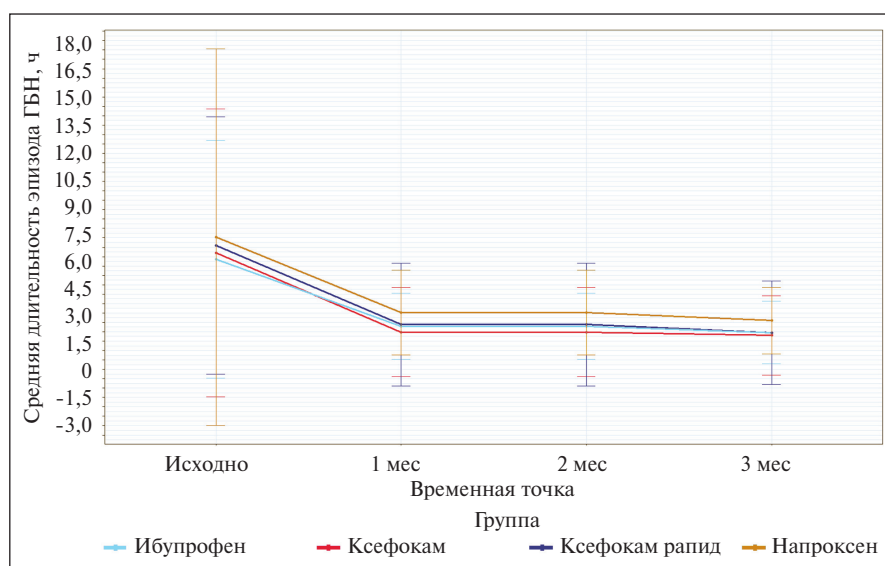


Рис. 6. Изменение по сравнению с исходным уровнем средней длительности эпизода ГБН (в часах) в течение 3 мес терапии

Fig. 6. Change against the baseline in the mean duration of TTH episodes (in hours) over 3 months of therapy

Изменение средней длительности эпизода ГБН (в часах). Средняя длительность эпизода ГБН на момент включения составила 6,92 ч без значимых различий между группами ($p=0,782$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса). На 3-й месяц данное значение составило 2,44; 2,3; 3,09 и 2,46 ч в группах терапии препаратами Ксефокам рапид, Ксефокам, напроксен и ибупрофен соответственно. Различия между группами терапии были статистически значимыми ($p<0,001$, непараметрический критерий Краскелла–Уоллиса); при множественном сравнении групп методом Тьюки статистически значимые различия наблюдались для всех препаратов по сравнению с напроксеном.

Наименьшая средняя длительность эпизода на 3-й месяц терапии наблюдалась в группе препарата Ксефокам (2,3 ч; рис. 6).

Число и доля (%) пациентов с приемом дополнительных лекарственных препаратов для купирования эпизодов ГБН. Всего 24/400 (6%) пациентов принимали какой-либо другой

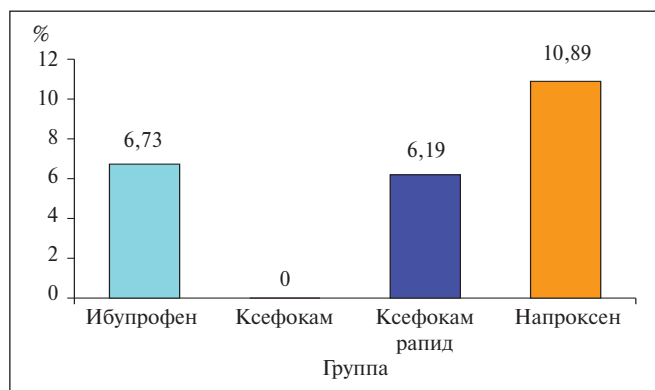


Рис. 7. Доля пациентов, принимавших дополнительные лекарственные препараты для купирования эпизодов ГБН, %
Fig. 7. Proportion of patients who used additional medications to relieve TTH episodes, %

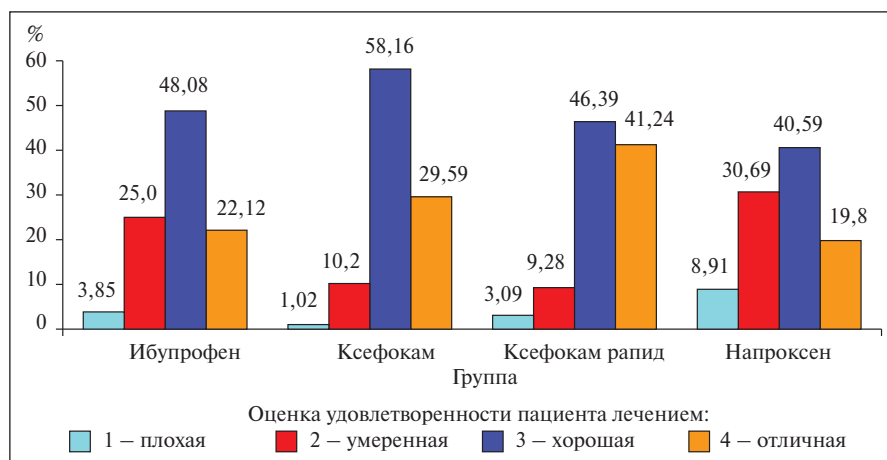


Рис. 8. Доля пациентов, удовлетворенных назначенным лечением (шкала Лайкерта) во время визита 3 (12-я неделя $\pm$ 3 дня), %
Fig. 8. Patient satisfaction with prescribed treatment (Likert scale) at visit 3 (week 12 $\pm$ 3 days), %

препарат в дополнение к назначенному лечению по поводу как минимум одного эпизода ГБН. Наименьшая доля пациентов, принимавших дополнительные препараты, была выявлена в группе Ксефокам (0%), а наибольшая – в группе напроксена (10,89%; рис. 7). Различия между группами были статистически значимыми ($p=0,004$, точный критерий Фишера).

Удовлетворенность пациентов назначенным лечением.

Из 398 пациентов, у которых была проведена оценка удовлетворенности терапией во время визита 3, 17 (4,27%) пациентов оценили свою удовлетворенность как плохую, 76 (19,1%) – как умеренную, 193 (48,49%) – как хорошую, 112 (28,14%) – как отличную. Различия между группами были статистически значимыми ($p<0,001$, точный критерий Фишера). Пациенты из группы напроксена чаще сообщали о плохой или умеренной удовлетворенности – 9/101 (8,91%) и 31/101 (30,69%) пациентов соответственно. Пациенты из группы препарата Ксефокам чаще оценивали удовлетворенность как хорошую – 57 из 98 (58,76%) пациентов, а отличную удовлетворенность чаще отмечали в группе препарата Ксефокам рапид – 40/97 (41,24%) пациентов (рис. 8).

Оценка безопасности. В ходе исследования в общей сложности было зарегистрировано 59 событий у 38/400 (9,5%) пациентов, из них 58 событий у 37/400 (9,25%) пациентов являлись НЯ, и одно событие у 1/400 (0,25%) пациента из группы напроксена представляло собой особую ситуацию, не повлекшую НЯ, – отсутствие терапевтической эффективности. Наибольшая частота НЯ наблюдалась в группе напроксена (13,86%), а наименьшая – в группе препарата Ксефокам рапид (4,12%; рис. 9). Различия между группами были статистически значимыми ($p<0,001$, точный критерий Фишера).

Все НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом подавляющее большинство НЯ являлись легкими – 51 НЯ у 33/400 (8,25%) пациентов. НЯ тяжелой степени в ходе исследования не было зарегистрировано. Статистически значимые различия между группами по степени тяжести отсутствовали ($p=0,117$, точный критерий Фишера).

Большая часть зарегистрированных НЯ (более чем у 1% пациентов) представляли собой желудочно-кишечные нарушения – 42 НЯ у 25/400 (6,25%) пациентов. Из 42 случаев желудочно-кишечных нарушений (наиболее частыми из которых являлись тошнота, боль в верхних отделах живота, диспепсия) более чем половина – 26 НЯ у 10/101 (9,9%) пациентов – произошли в группе напроксена (рис. 10). В группе препарата Ксефокам рапид при этом отмечалась наименьшая среди всех групп частота желудочно-кишечных явлений – всего 4 НЯ у 4/97 (4,12%) пациентов.

Обсуждение. Фармакологическое лечение приступов ГБН предполагает выбор наиболее эффективного и безопасного анальгетика. В реальной клинической практике выбор оптималь-

ного обезболивания основывается на профиле ГБ и потребностях пациентов. Хотя известно, что в купировании ГБН в целом НПВП более эффективны, чем простые анальгетики [7], обоснованный выбор ограничивается недостаточным количеством доказательных исследований при этой форме ГБ, особенно позволяющих сопоставлять клинические эффекты различных представителей НПВП [11].

Основной предпосылкой для проведения исследования явились накопленные данные о целесообразности применения НПВП и их превосходящей по сравнению с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой и метамизолом натрия эффективности при ГБН [17–22], что делает их препаратами выбора в терапии этой формы цефалгий. НПВП обладают сходной эффективностью по способности купировать болевой синдром, но различаются по скорости наступления эффекта, формам выпуска и профилю безопасности [19]. Убедительные доказательства преимуществ одного НПВП перед другим отсутствуют, однако достоверно показана более высокая эффективность быстродействующих форм [17].

Лорноксикам – неселективный НПВП из класса оксикамов, обладающий сбалансированным действием на циклооксигеназу 1 и 2 [23]. Лорноксикам оказывает выражен-

ный обезболивающий и противовоспалительный эффект при оптимальном профиле безопасности [24–26]. Быстродействующая форма препарата (Ксефокам рапид) обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме в течение 30 мин после приема и, таким образом, может быть высокоэффективна при ГБН [17, 24]. Несмотря на длительный пострегистрационный опыт применения препарата, существовала необходимость получения дополнительных данных о его применении в рутинной клинической практике, в частности данных о сравнительной эффективности и безопасности терапии ГБН, а также оценки скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению со стандартными перорально применяемыми таблетками лорноксикама и другими НПВП.

Первичной конечной точкой в исследовании являлись число и доля (%) полностью купированных эпизодов ГБН через 2 ч после приема каждого из назначенных препаратов на протяжении всего исследования. В течение 2 ч после приема препарата Ксефокам полностью купировались 79,88% эпизодов, препарата Ксефокам рапид – 72,61% эпизодов, ибупрофена – 65,2% эпизодов, напроксена – 48,63% эпизодов. Таким образом, препараты Ксефокам и Ксефокам рапид показали наибольшую эффективность, далее следовал ибупрофен, в то время как напроксен продемонстрировал наименьшую эффективность в полном купировании ГБ в течение 2 ч после приема. При этом Ксефокам рапид показал наибольшую эффективность среди всех групп в отношении полного купирования ГБ в первые 30 мин после приема. Наибольшая частота полного купирования ГБ в течение 1, 4 и 6 ч после приема наблюдалась в отношении препарата Ксефокам, в том числе частота эпизодов, полностью купированных впервые через 1 ч после приема (29,55%), далее следовал препарат Ксефокам рапид с частотой 25,11%. В группе препарата Ксефокам рапид было больше всего пациентов, отметивших полное купирование ГБ в течение первого часа после приема, а частичное купирование – в течение 30 мин после приема.

Аналогичным образом эти препараты продемонстрировали наибольшую эффективность в частичном купировании ГБ в течение первого часа после приема, причем наибольшая частота таких эпизодов наблюдалась в отношении препарата Ксефокам рапид. Ибупрофен и напроксен при этом демонстрировали свою эффективность только через 2 ч и более после приема, что свидетельствует о более медленном наступлении обезболивающего эффекта. В этих группах также было больше эпизодов, которые не купировались в течение 6-часового периода оценки, и пациентов, отметивших как минимум один такой эпизод.

При анализе динамики интенсивности ГБ в течение первых 2 ч после приема наибольшее снижение балла по ЦРШ было достигнуто в группах препаратов Ксефокам рапид и Ксефокам. Эти данные указывают на высокую эффективность препаратов лорноксикама в начальный период после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном. Таким образом, препараты Ксефокам рапид и Ксефокам демонстрируют значительное преимущество в снижении интенсивности ГБН в первые часы после приема по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, что делает их предпочтительным выбором в клинической практике для быстрого облегчения симптомов ГБН.

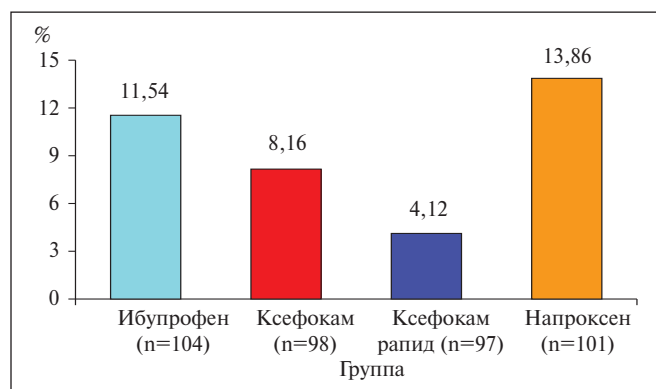


Рис. 9. Доля пациентов с НЯ на фоне терапии, %

Fig. 9. Proportion of patients experiencing adverse events (AEs) during therapy, %

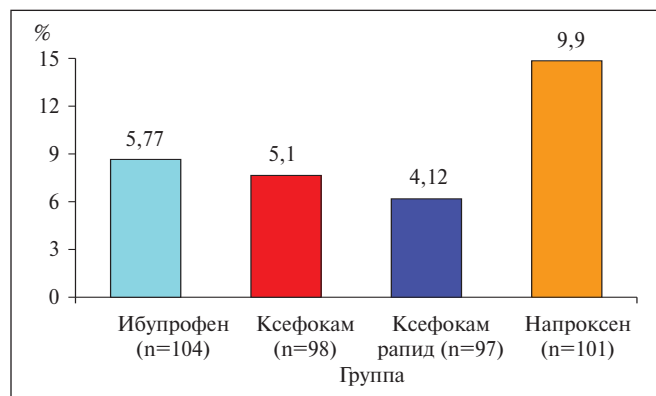


Рис. 10. Доля пациентов с НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии, %

Fig. 10. Proportion of patients with gastrointestinal AEs during therapy, %

Наблюдалась общая тенденция к сокращению числа дней приема препаратов от 1-го к 3-му месяцу. Напроксен на протяжении всего периода терапии демонстрировал большее число дней приема, в то время как препарат Ксефокам рапид принимался меньше, особенно во 2-й месяц терапии, что может указывать на улучшение состояния пациентов и снижение интенсивности ГБН. При оценке чрезмерного приема любых НПВП в месяц только один пациент из группы напроксена принимал НПВП 15 дней в месяц и более, что демонстрирует минимальное использование НПВП в ходе исследования и высокую однородность выборки по данному параметру. Препараты Ксефокам и Ксефокам рапид продемонстрировали наименьшую потребность в дополнительных препаратах для купирования ГБ среди всех исследуемых групп, что может быть связано с быстрым наступлением обезболивающего действия и свидетельствует о более высоком профиле безопасности препаратов (снижение риска развития ЛИГБ). Напротив, в группах напроксена и ибупрофена наблюдалась значительная доля пациентов, которым потребовались дополнительные препараты для купирования ГБН, что указывает на менее выраженную эффективность этих препаратов в данном контексте.

Удовлетворенность пациентов назначенным лечением значимо различалась в зависимости от группы препаратов. Пациенты из группы напроксена чаще были не удовлетворены или умеренно удовлетворены лечением, в то время как пациенты из группы препарата Ксефокам рапид чаще оценивали удовлетворенность как отличную, что может указывать на различия в эффективности и побочных эффектах препаратов.

Наибольшее число НЯ было зарегистрировано в группе напроксена, что может указывать на более высокий риск побочных эффектов при его использовании. Группа ибупрофена также продемонстрировала относительно высокую частоту НЯ. В отличие от этого, наименьшее число НЯ наблюдалось в группе препарата Ксефокам рапид, что может свидетельствовать о его лучшей переносимости и профиле безопасности. Особенно это касается желудочно-кишечных побочных реакций. В ходе исследования не было зафиксировано случаев смерти, серьезных нежелательных явлений и реакций, тяжелых НЯ, а также НЯ, которые привели бы к досрочному прекращению назначенной терапии.

Заключение. Препарат Ксефокам рапид показал высокую эффективность в купировании ГБ, особенно в первые 30 мин и в первый час после приема. Это подтверждается значительным снижением интенсивности боли и высокой удовлетворенностью пациентов лечением. Статистически значимые различия были выявлены по сравнению с ибупрофеном и напроксеном по всем параметрам. Хотя различия с препаратом Ксефокам не достигли статистической значимости, наблюдалась явная тенденция в пользу препарата Ксефокам рапид по абсолютным значениям. Эти результаты свидетельствуют о том, что Ксефокам рапид может быть более предпочтительным выбором для быстрого и эффективного облегчения ГБ.

При анализе безопасности выявлена наименьшая частота НЯ у пациентов группы препарата Ксефокам рапид (4,12% пациентов). Таким образом, препарат Ксефокам рапид показал высокий профиль безопасности и отличную переносимость, с наименьшей частотой НЯ среди всех исследуемых групп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020 Oct;5(10):e551-e567. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0
2. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators; Feigin VL, Vos T, Alahdab F, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990–2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2021 Feb 1;78(2):165–76. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4152
3. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24. doi: 10.1038/s41572-021-00257-2
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
5. Головная боль напряжения (ГБН). Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, Российское общество по изучению головной боли. 2021. Доступно по ссылке: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%202021.pdf> (дата обращения 10.12.2024). [Tension-type headache (TTH). Clinical guidelines. All-Russian Society of Neurologists, Russian Society for the Study of Headache. 2021. Available at: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%93%D0%91%D0%9D%202021.pdf> (accessed 10.12.2024) (In Russ.)].
6. Eichler HG, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 May;109(5):1212–8. doi: 10.1002/cpt.2083. Epub 2020 Nov 12.
7. Jensen RH. Tension-Type Headache — The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018 Feb;58(2):339–45. doi: 10.1111/head.13067. Epub 2017 Mar 13.
8. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318–25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
9. Cumplido-Trasmonte C, Fernandez-Gonzalez P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep;36(7):537–47. doi: 10.1016/j.nrleng.2017.12.005
10. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):243–9. doi: 10.1007/s10654-004-6519-2
11. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain*. 2014 Nov;155(11):2220–8. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.009. Epub 2014 Aug 17.
12. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):1–16. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x

13. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
14. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Available at: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/> (accessed 10.12.2024).
15. Good Pharmacovigilance Practices. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> (accessed 10.12.2024).
16. Good Clinical Practice. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice> (accessed 10.12.2024).
17. Сергеев АВ. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):39-46. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46 [Sergeev AV. Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):39-46. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46 (In Russ.)].
18. Котова ОВ, Беляев АА, Акарачкова ЕС. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):68-70. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200458 [Kotova OV, Belyaev AA, Akarachkova ES. Tension headache: clinic, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):68-70. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200458 (In Russ.)].
19. Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol*. 1996 Dec;36(12):1120-5. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04165.x
20. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalgia*. 1995 Dec;15(6):531-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1995.1506531.x
21. Mathew N, Ashina M. Acute pharmacotherapy of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, eds. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. P. 727-33.
22. Ashina S, Ashina M. Current and potential future drug therapies for tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):466-74. doi: 10.1007/s11916-003-0063-8
23. Berg J, Fellier H, Christoph T, et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 *in vitro*. *Inflamm Res*. 1999 Jul;48(7):369-79. doi: 10.1007/s000110050474
24. Общая характеристика лекарственного препарата Ксефокам рапид, ЛП-№(008133)-(ПГ-РУ) от 16.12.2024. [General characteristics of the medicinal product Xefocam Rapid, LP-No. (008133)-(RG-RU) dated 16.12.2024 (In Russ.)].
25. Общая характеристика лекарственного препарата Ксефокам, таблетки, ЛП-№(006807)-(ПГ-РУ), 2024 от 03.09.2024. [General characteristics of the medicinal product Xefocam, tablets, LP-No. (006807)-(RG-RU), 2024 dated 03.09.2024 (In Russ.)].
26. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 02.04.2025 / 25.05.2025 / 26.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании АО «Нижфарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Нижфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by JSC Nizhpharm. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of JSC Nizhpharm. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
 Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9828-2509>
 Ваганова Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>
 Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>
 Тринитатский Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>
 Хайбуллина Д.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>
 Ляхова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2370-0109>

Определение прогноза заболевания у пациентов с ишемическим инсультом после успешной тромбэкстракции: клинические, нейрорадиологические и перипроцедурные предикторы

Анисимов К.В.^{1,2}, Горст Н.Х.¹, Бердалин А.Б.³, Костин А.В.⁴, Журавлев К.Н.¹, Скрыпник Д.В.^{1,4}, Шамалов Н.А.²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

¹Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11/6; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2; ⁴Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Эндоваскулярная тромбэкстракция (ТЭ) — высокоэффективный метод восстановления кровотока у больных с окклюзией крупной церебральной артерии. Однако нередко ситуации, когда, несмотря на достигнутую реканализацию, неврологический дефицит остается на прежнем уровне или даже нарастает.

Цель исследования — определить факторы, связанные с хорошим и удовлетворительным функциональным восстановлением (mRS 0–3) после успешной ТЭ (достижение кровотока TICI 2b/3).

Материал и методы. В ретроспективный анализ было включено 90 пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе и выполненной ТЭ с достигнутым кровотоком TICI 2b/3. Была изучена прогностическая значимость клинических, нейрорадиологических и перипроцедурных факторов.

Результаты. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы хорошего или удовлетворительного исхода после ТЭ: степень неврологических нарушений (по шкале NIHSS) при поступлении (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,79–1,02; $p=0,005$), NIHSS через 24 ч после ТЭ (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,60–0,81; $p<0,0005$), наличие Т-окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА) (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,06–0,97; $p=0,045$), геморрагическая трансформация (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,03–0,34; $p<0,0005$), объем с ранними КТ-признаками ишемии (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,94–0,99; $p<0,001$), объем с rCBF <30% (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,87–0,96; $p<0,0005$), объем зоны инфаркта к 3-м суткам (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,92–0,97; $p<0,0005$), системная тромболитическая терапия (ОШ 5,79; 95% ДИ 1,24–26,96; $p<0,0005$), балл по шкале ASPECTS (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,67–3,53; $p<0,0005$), балл по шкале eASPECTS (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,18–2,0; $p=0,002$), $T_{max}/rCBF$ несоответствие (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,03–1,16; $p=0,002$). В ходе многофакторного логистического регрессионного анализа было отобрано три предиктора хорошего и удовлетворительного функционального восстановления после ТЭ: ASPECTS, число подходов ТЭ и геморрагическая трансформация (чувствительность модели — 95,7%, специфичность — 70,0%).

Заключение. Исход ишемического инсульта в случаях восстановления кровотока (реканализации) связан с совокупностью факторов, отражающих как исходное состояние вещества мозга, так и сложность хода операции, а также возникновение послеоперационных реперфузионных осложнений.

Ключевые слова: инсульт; окклюзия крупной церебральной артерии; тромбэкстракция; нейровизуализация; ишемические изменения вещества мозга; ASPECTS; eASPECTS; предикторы клинического исхода.

Контакты: Кирилл Владимирович Анисимов; anisimov.org@gmail.com

Для ссылки: Анисимов КВ, Горст НХ, Бердалин АБ, Костин АВ, Журавлев КН, Скрыпник ДВ, Шамалов НА. Определение прогноза заболевания у пациентов с ишемическим инсультом после успешной тромбэкстракции: клинические, нейрорадиологические и перипроцедурные предикторы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):60–69. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-60-69

*Predicting clinical outcomes in patients with ischemic stroke following successful thrombectomy:
clinical, neuroradiological, and periprocedural predictors*

Anisimov K.V.^{1,2}, Gorst N.Kh.¹, Berdalin A.B.³, Kostin A.V.⁴, Zhuravlev K.N.¹, Skrypnik D.V.^{1,4}, Shamalov N.A.²

¹I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow; ⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11/6, Yauzskaya St., Moscow 109240, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia;

³2, Zagorodnoe Sh., Moscow 117152, Russia; ⁴4, Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Endovascular thrombectomy (EVT) is a highly effective method of restoring blood flow in patients with large cerebral artery occlusion. However, it is not uncommon for neurological deficits to persist or even worsen despite successful recanalization.

Objective: to identify factors associated with good and satisfactory functional recovery (mRS 0–3) following successful EVT (defined as achieving TICI 2b/3 reperfusion).

Material and methods. This retrospective analysis included 90 patients with ischemic stroke in the carotid territory who underwent EVT with achieved TICI 2b/3 reperfusion. The prognostic value of clinical, neuroradiological, and periprocedural factors was assessed.

Results. Univariate logistic regression analysis identified several predictors of good or satisfactory outcome after EVT: the degree of neurological disturbances (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS score) on admission (OR 0.87; 95% CI 0.79–1.02; $p=0.005$), NIHSS at 24 hours post-EVT (OR 0.70; 95% CI 0.60–0.81; $p<0.0005$), presence of T-occlusion of the internal carotid artery (OR 0.25; 95% CI 0.06–0.97; $p=0.045$), hemorrhagic transformation (OR 0.10; 95% CI 0.03–0.34; $p<0.0005$), the early CT ischemic signs volume (OR 0.97; 95% CI 0.94–0.99; $p<0.001$), volume with rCBF $<30\%$ (OR 0.91; 95% CI 0.87–0.96; $p<0.0005$), infarct core volume by day 3 (OR 0.95; 95% CI 0.92–0.97; $p<0.0005$), systemic thrombolysis (OR 5.79; 95% CI 1.24–26.96; $p<0.0005$), ASPECTS score (OR 2.43; 95% CI 1.67–3.53; $p<0.0005$), eASPECTS score (OR 1.53; 95% CI 1.18–2.0; $p=0.002$), $T_{max}/rCBF$ mismatch (OR 1.09; 95% CI 1.03–1.16; $p=0.002$). In multivariate logistic regression, three independent predictors of good or satisfactory functional outcome were identified: ASPECTS score, number of thrombectomy passes, and hemorrhagic transformation (model sensitivity – 95.7%, specificity – 70.0%).

Conclusion: The clinical outcome of ischemic stroke following successful recanalization is determined by a combination of factors reflecting both the initial state of brain tissue and the complexity of the procedure, as well as the occurrence of reperfusion-related postoperative complications.

Keywords: stroke; large vessel occlusion; thrombectomy; neuroimaging; ischemic brain tissue changes; ASPECTS; eASPECTS; clinical outcome predictors.

Contact: Kirill Vladimirovich Anisimov; anisimov.org@gmail.com

For reference: Anisimov KV, Gorst NK, Berdalin AB, Kostin AV, Zhuravlev KN, Skrypnik DV, Shamalov NA. Predicting clinical outcomes in patients with ischemic stroke following successful thrombectomy: clinical, neuroradiological, and periprocedural predictors. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):60–69. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-60-69

К настоящему времени методы эндоваскулярной тромбэкстракции (ТЭ) у больных с окклюзией крупной церебральной артерии стали частью рутинной практики. В клинических рекомендациях представлены критерии, которые позволяют осуществлять отбор больных для данного вида лечения с наиболее высокой вероятностью клинического улучшения. Тем не менее нередки ситуации, когда, несмотря на достигнутую реканализацию, неврологический дефицит остается на прежнем уровне или даже нарастает.

Поиск предикторов клинического исхода заболевания у пациентов с выполненной ТЭ — важная задача, решение которой позволит не только выявить группу пациентов, для которых характерен высокий риск плохого исхода, но и определить ключевые факторы, воздействуя на которые можно изменить ход заболевания в более благоприятную сторону.

Цель исследования — определить факторы, связанные с хорошим и удовлетворительным функциональным восстановлением после успешной ТЭ (достижение кровотока TICI 2b/3).

Материал и методы. Для определения факторов, связанных с клиническим исходом заболевания, был произведен ретроспективный анализ реестра пациентов с ишемическим инсультом Клинической больницы им. И.В. Давыдовского (Москва). На момент проведения анализа реестр включал 268 больных с выполненной ТЭ.

Критерии включения пациентов в анализ:

- поступление в первые 24 ч от момента начала заболевания (или от момента последнего контакта с пациентом без симптомов);
- диагностированная окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), M1- или M2-сегмента средней мозговой артерии (СМА);
- выполненная компьютерная томография (КТ) при поступлении (КТ-протокол нейровизуализации);

- выполненная ТЭ с достигнутым кровотоком TICI 2b/3.

Критерии не включения пациентов в анализ:

- окклюзии множественных сосудистых регионов, тандемные окклюзии;
- низкое качество полученных КТ-изображений (артефакты движения и др.).

Критерии исключения пациентов из анализа:

- интраоперационные осложнения (перфорации артерий и др.);
- тяжелая коморбидная патология;
- степень достигнутого кровотока, не соответствующая TICI 2b/3 при оценке независимым экспертом.

Все пациенты, включенные в анализ, поступали в стационар, минуя приемное отделение, непосредственно в кабинет КТ, где неврологом проводился сбор анамнеза, определялось время начала заболевания (или время последнего контакта с пациентом без симптомов, если точное время заболевания было неизвестно), оценивался неврологический статус с расчетом суммарного балла по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), после чего выполнялось КТ-исследование головного мозга.

Диагностика поражений прецеребральных и интракраниальных артерий осуществлялась при помощи КТ-ангиографии и верифицировалась при помощи субтракционной церебральной ангиографии перед ТЭ. После КТ-ангиографии выполнялась перфузионная КТ головного мозга.

Оценка распространенности ишемического повреждения вещества мозга при первичном КТ-исследовании производилась при помощи следующих методов:

- ретроспективный расчет балла по шкале ASPECTS врачом экспертного уровня с ослеплением от клинических данных, ангиографических результатов, а также от результатов нейровизуализации в динамике;

- автоматический расчет балла по шкале ASPECTS на основе обучаемых нейронных сетей — eASPECTS (Brainomix, Великобритания);
- объем вещества мозга с ранними КТ-признаками ишемического повреждения, выявленный при помощи алгоритмов нейронных сетей [программное обеспечение (ПО) Brainomix];
- объем вещества мозга со значением показателя церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF), составляющего <30% от интактной стороны (rCBF <30%) — автоматический расчет при помощи ПО OleaSphere (OleaMedical, Франция);
- объем вещества мозга с перфузионным показателем $T_{max} > 6$ с (автоматический расчет при помощи ПО OleaSphere);
- отношение объема с $T_{max} > 6$ с к объему с rCBF <30% ($T_{max}/rCBF$ несоответствие).

При отсутствии противопоказаний системная тромболитическая терапия (ТЛТ) препаратом rt-PA начиналась в кабинете КТ и далее проводилась параллельно с ТЭ.

Интракраниальные окклюзии ВСА разделялись на Т-окклюзии, L-окклюзии и I-окклюзии. Т-окклюзиями ВСА считались варианты поражения с локализацией тромба в терминальном отделе ВСА и распространением в M1-сегмент СМА и A1-сегмент передней мозговой артерии (ПМА); L-окклюзиями считались поражения с локализацией тромба в терминальном отделе ВСА с частичным распространением на M1-сегмент СМА; I-окклюзии определялись как поражения с локализацией тромба в интракраниальных сегментах ВСА без распространения на СМА и ПМА.

Показания к ТЭ определялись в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, а также в соответствии с приказами Департамента здравоохранения г. Москвы «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». У больных с низким баллом по шкале ASPECTS или большим объемом ядра ишемии решение о ТЭ принималось консилиумом врачей-специалистов.

ТЭ выполнялась при помощи широкопросветных аспирационных катетеров, стент-ретриверов или комбинированных техник. Одним подходом ТЭ считалось выполнение всех этапов стандартизованных методик: при аспирационной ТЭ — подведение широкопросветного аспирационного катетера к окклюзии с его погружением в тромб и начало аспирации; при использовании стент-ретривера — раскрытие его в тромбированном участке артерии с последующим извлечением в проводниковый катетер.

Оценка финального кровотока производилась по Модифицированной шкале восстановления перфузии при ишемическом инсульте (Modified treatment in cerebral ischemia score, mTICI) оперировавшим врачом с дополнительной контрольной оценкой ангиограмм независимым экспертом при ретроспективном анализе.

К 3-м суткам после ТЭ выполнялась контрольная КТ головного мозга с расчетом объема зоны инфаркта и оценкой наличия внутримозговых геморрагических осложнений. Вычисление объема зоны инфаркта производилось путем ручного оконтуривания зоны интереса на всех срезах с последующей генерацией трехмерной модели. Построе-

ние модели и расчет ее объема выполнялись при помощи ПО Osirix (Pixmeo, Швейцария).

Диагностика геморрагической трансформации (ГТ) производилась в соответствии с классификацией ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) [1]. Геморрагическое пропитывание 1-го типа (ГП1) соответствовало небольшим петехиям в области ишемии, ГП 2-го типа (ГП2) — сливающимся петехиальным кровоизлияниям в зоне ишемии. Паренхиматозные гематомы 1-го типа (ПГ1) определялись как гематомы, занимающие <30% от объема ишемии с незначительным масс-эффектом; 2-го типа (ПГ2) — как гематомы, занимающие >30% от объема ишемии со значительным масс-эффектом. В отдельную группу выделялись гематомы на удалении от очага ишемического повреждения (мультифокальные или единичные), которые также классифицировались на гематомы 1-го и 2-го типов в зависимости от их объема. Симптомной считалась ГТ, при которой отмечалось нарастание суммарного балла по шкале NIHSS на 4 и более, при этом устанавливалась причинно-следственная связь между ухудшением состояния пациента и наличием ГТ (критерии ECASS III) [2].

Оценка динамики неврологического дефицита осуществлялась при помощи шкалы NIHSS через 24 ч после ТЭ. Оценка степени функционального восстановления производилась на момент выписки пациентов из стационара при помощи Модифицированной шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS).

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS версии 26.0. Количественные показатели проверялись на нормальность при помощи критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой по Лиллиефорсу, который показал преимущественно ненормальные распределения количественных переменных, в связи с чем результаты анализа данных представлены в виде медиан (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Простая сравнительная статистика выполнялась непараметрическими методами: критерий Манна—Уитни, двусторонний точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для сравнения связанных совокупностей использовался критерий Вилкоксона. Для оценки связей факторов с исходом заболевания применялся бинарный логистический регрессионный анализ. При многофакторном бинарном логистическом регрессионном анализе был применен метод пошагового включения переменных Вальда. Критерий шагового отбора для включения переменной в анализ был установлен на уровне 0,05; для удаления — 0,10. Оценка прогностической значимости полученной модели в отношении клинического исхода заболевания проводилась при помощи характеристических кривых (ROC-кривых) с определением площади под кривой.

Общая характеристика пациентов. Из 268 случаев ТЭ 178 были исключены из дальнейшего анализа в связи с наличием критериев исключения. Всего в исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 35 до 94 лет (медиана — 71), из них 36 (40,0%) мужчин и 54 (60,0%) женщины. Медиана балла по шкале NIHSS составила 16,5. В первые 6 ч от начала заболевания поступили 80% больных (n=72); в период от 6 до 16 ч — 20% (n=18).

В связи с тем что для анализа отбирались пациенты с успешной ТЭ, большинство из них были выписаны с баллом по mRS 0–2 (53,3%; n=48) и баллом по mRS 3 (23,3%; n=21). Показатель госпитальной летальности составил 11,1% (n=10).

Результаты. В соответствии с клиническим исходом пациенты были разделены на две группы: группа с хорошим/удовлетворительным функциональным восстановлением (балл по mRS 0–3) и группа с плохим функциональным восстановлением / летальным исходом (балл по mRS 4–6). Пациенты двух групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Проведенный сравнительный анализ показал, что пациенты группы mRS 4–6 характеризовались значимо более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, а также большим отрезком времени между началом заболевания и выполнением КТ. Доля пациентов с проведенной ТЛТ в изучаемых группах также статистически значимо различалась: в группе mRS 0–3 данный показатель составил 39%, в то время как в группе mRS 4–6 – 9,5% ($p=0,015$).

При оценке ишемических изменений вещества мозга на момент поступления в стационар в исследуемых группах было выявлено, что балл по шкалам ASPECTS, eASPECTS и значение $T_{\max}/\text{гCBF}$ несоответствия в группе больных с mRS 0–3 были статистически значимо выше по сравнению с группой больных с mRS 4–6 ($p<0,0005$), а объемы вещества мозга с ранними КТ-признаками ишемии и с показателем $\text{гCBF} < 30\%$ – статистически значимо ниже ($p<0,0005$). Объем с $T_{\max} > 6$ с в изучаемых группах статистически значимо не различался ($p=0,219$; табл. 2).

При сравнении исхода заболевания в зависимости от локализации окклюзии выявлено преобладание пациентов с Т-окклюзиями ВСА в группе больных с mRS 4–6 ($p=0,049$). Частота представленности окклюзий других сосудистых бассейнов в изучаемых группах пациентов статистически значимо не различалась (табл. 3).

Анализ особенностей хода операции показал, что у пациентов группы mRS 0–3 число выполненных подходов ТЭ для достижения кровотока ТICI 2b/3 было значимо меньше по сравнению с группой mRS 4–6 ($p=0,027$). Время, затраченное на выполнение ТЭ, у пациентов двух групп значимо не различалось. Тем не менее отмечалась тенденция к более продолжительной операции в группе с плохим/летальным исходом ($p=0,068$).

К концу первых суток после ТЭ у пациентов группы mRS 0–3 балл по шкале NIHSS был статистически значимо ниже по сравнению с группой mRS 4–6 (медиана – 4 балла против 20; $p<0,001$). Динамика неврологического дефицита в двух группах также различалась. В группе mRS 0–3 отме-

чалось снижение балла по шкале NIHSS к первым суткам после ТЭ (медиана – с 15 до 4 баллов; $p<0,0005$), причем положительная динамика наблюдалась у всех 69 (100%) пациентов. В группе mRS 4–6 существенного изменения балла по шкале NIHSS к первым суткам после ТЭ выявлено не было (медиана – 21 и 20 баллов; $p=0,535$). В данной группе положительная динамика к первым суткам наблюдалась у 8 (38%) пациентов, отрицательная – также у 8 (38%), и еще у 5 (23%) состояние оставалось без изменений.

По результатам нейровизуализации, выполненной на 3-и сутки после ТЭ, у пациентов группы mRS 4–6 выявлялся значимо больший объем зоны инфаркта по сравнению с группой mRS 0–3 (медиана – 83 мл против 5,2 мл; $p<0,001$). Также в группе mRS 4–6 значимо чаще встречалась ГТ (76,2% против 29,0%; $p<0,001$), в том числе симптомная ($n=3$; 14,3% против 0%; $p=0,011$).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов групп хорошего/удовлетворительного исхода (mRS 0–3) и плохого/летального исхода (mRS 4–6)

Table 1.

Comparative characteristics of patients with good/satisfactory outcome (mRS 0–3) and poor/lethal outcome (mRS 4–6)

Характеристики	Группа mRS 0–3 (n=69)	Группа mRS 4–6 (n=21)	p
Пол, n (%): мужской женский	27 (39,1) 42 (60,9)	9 (42,9) 12 (57,1)	0,760
Возраст, полных лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	70 [60,0; 80,0]	73 [62,0; 81,0]	0,166
NIHSS, Me [25-й; 75-й перцентили]: при поступлении к 1-м суткам после ТЭ	15 [12; 22] 4 [1; 8]	21 [17; 23] 20 [16; 23]	0,003 <0,0005
Время от начала заболевания до КТ-исследования, ч:мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	1:42 [1:20; 3:51]	4:51 [1:32; 10:43]	0,038
Системная ТЛТ, n (%):	27 (39,1)	2 (9,5)	0,015
Время от первой ангиограммы до реканализации, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	37 [26; 57]	58 [34; 82]	0,068
Число выполненных подходов экстракции, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	0,027
Любые внутричерепные кровоизлияния после ТЭ, n (%):	20 (29,0)	16 (76,2)	<0,0005
ГТ, n (%): ГП1 ГП2 ПГ1 ПГ2 ГТ на удалении	12 (17,4) 2 (2,9) 3 (4,3) 1 (1,4) 2 (2,9)	8 (38) 1 (4,8) 5 (23,8) 2 (9,5) 0	
Симптомные внутричерепные кровоизлияния после ТЭ, n (%):	0	3 (14,3%)	0,011
Объем зоны инфаркта к 3-м суткам заболевания (при КТ/МРТ в динамике), мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [2,5; 12,6]	83 [46,4; 83,0]	<0,0005

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p<0,05$).

Для определения вероятности хорошего или удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ в зависимости от клинических, нейровизуализационных, ангиографических, пери- и постпроцедуральных факторов был проведен логистический регрессионный анализ. Однофакторный логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что балл по NIHSS при поступлении и через 24 ч после ТЭ, наличие Т-окклюзии ВСА, число подходов экстракции, ГТ к 3-м суткам заболевания, объем вещества мозга с ранними КТ-признаками ишемии, объем с rCBF <30%, объем зоны инфаркта к 3-м суткам имели статистически значимую обратную связь с вероятностью хорошего или удовлетворительного исхода. Такие факторы, как проведенная ТЛТ, балл по шкале ASPECTS и eASPECTS при поступлении, а также $T_{\max}$ /rCBF несоответствие (%), характеризовались прямой связью с вероятностью хорошего или удовлетворительного исхода заболевания. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 2. Сравнение результатов оценки ишемических изменений вещества мозга в группах с mRS 0–3 и mRS 4–6, Me [25-й; 75-й перцентили], (min–max)

Table 2. Comparison of ischemic brain tissue changes in patients with mRS 0–3 vs. mRS 4–6, Me [25th; 75th percentile], (min–max)

Показатель	Группа mRS 0–3 (n=69)	Группа mRS 4–6 (n=21)	P
ASPECTS	9 [8; 10] (5–10)	6 [4; 8] (3–10)	<0,0005
eASPECTS	9 [8; 10] (1–10)	7 [5; 9] (4–9)	<0,0005
Объем с ранними КТ-признаками ишемии (на основе eASPECTS), мл	11 [6; 24,5] (0–94)	46 [15; 58] (4–85)	<0,0005
Объем с rCBF <30%, мл	7,1 [1,95; 15,38] (0,4–48,5)	27,4 [17,9; 46,2] (3–111)	<0,0005
Объем с $T_{\max}$ >6 с, мл	98,3 [77,3; 151,9] (12–333)	106,4 [98; 141] (12–333)	0,219
Значение $T_{\max}$ /rCBF несоответствия	12 [6,4; 48,5] (2,3–283)	3,5 [2,9; 5,9] (1,3–71,3)	<0,0005

Таблица 3. Локализация окклюзии в группах пациентов с mRS 0–3 и mRS 4–6, n (%)

Table 3. Occlusion localization in patients with mRS 0–3 and mRS 4–6, n (%)

Локализация окклюзии	Группа mRS 0–3 (n=69)	Группа mRS 4–6 (n=21)	P
ВСА:			
все отделы шейный сегмент	16 (23,1) 2 (2,9)	6 (28,6) 0	0,615 0,162
интракраниальная I-окклюзия	4 (5,8)	0	0,259
интракраниальная L-окклюзия	5 (7,2)	1 (4,8)	0,689
интракраниальная Т-окклюзия	5 (7,2)	5 (23,8)	0,049
M1-сегмент СМА	38 (55)	9 (42,9)	0,326
M2-сегмент СМА	15 (21,7)	6 (28,6)	0,517

В ходе многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа было отобрано три предиктора mRS 0–3 после ТЭ: балл по шкале ASPECTS, число подходов экстракции и ГТ. Была получена модель определения вероятности хорошего и удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ в зависимости от полученных предикторов. Полученная зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \cdot 100\%;$$

$$z = -4,417 + 1,098 \cdot X_{\text{ASPECTS}} - 0,682 \cdot X_{\text{подходы}} - 1,950 \cdot X_{\text{ГТ}},$$

где P – вероятность хорошего или удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ (%); X_{ASPECTS} – балл по шкале ASPECTS; $X_{\text{подходы}}$ – число выполненных подходов ТЭ; $X_{\text{ГТ}}$ – любая ГТ (0 – отсутствие; 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,0005$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, 66,8% дисперсии вероятности определения хорошего или удовлетворительного исхода заболевания определяются факторами, включенными в модель. Характеристики каждого из предикторов представлены в табл. 5 и на рис. 1.

Исходя из данных, представленных в табл. 5, увеличение суммарного балла по шкале ASPECTS на 1 сопровождается увеличением шансов на хорошее и удовлетворительное восстановление в 3,0 раза. Каждый новый подход ТЭ, который требуется для достижения кровотока TICI 2b/3, уменьшает шансы на хорошее и удовлетворительное восстановление в 1,96 раза. При развитии ГТ (как симптомной, так и бессимптомной) шансы на хорошее или удовлетворительное восстановление уменьшаются в 7,14 раза.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи выявленных предикторов многофакторной модели и вероятности хорошего и удовлетворительного функционального исхода после успешной ТЭ составила $0,93 \pm 0,04$ (95% ДИ 0,85–1,0; рис. 2).

Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях $P > 50\%$ вероятность хорошего и удовлетворительного функционального восстановления определяется как высокая; при значениях $P < 50\%$ – как низкая. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 95,7 и 70,0% соответственно.

Обсуждение. В ходе нашей работы мы определили ряд предикторов, связанных с исходом заболевания, которые можно разделить на клинические (NIHSS при поступлении и через 24 ч после ТЭ), временные (время от начала заболевания), связанные с терапией (проведенная ТЛТ), ангиографические (Т-окклюзия ВСА), нейровизуализационные (распространенность ишемических изменений при первичной нейровизуализации), перипроцедуральные (число выполненных подходов ТЭ) и постпроцедуральные (развитие ГТ). Так как для анализа отбирались пациенты с достигнутым кровотоком TICI 2b/3, было исключено влияние на исход заболевания такого фактора, как неполная реканализация.

Балл по NIHSS при поступлении и через 24 ч после ТЭ. Исходный балл по NIHSS — один из наиболее часто описываемых предикторов клинического исхода заболевания у больных с выполненной ТЭ [3–9]. Как известно, тяжесть неврологической симптоматики в дебюте инсульта является клиническим отражением степени и масштаба ишемии, что и объясняет прогностическую значимость данного показателя [10, 11]. Чем тяжелее неврологический дефицит на момент поступления в стационар, тем более выраженных гемодинамических нарушений можно ожидать в бассейне окклюзированной артерии.

Балл по NIHSS через 24 ч после ТЭ может отражать сразу несколько параметров, включая объем зоны инфаркта, повреждение функционально значимых структур мозга, выраженность отека мозга, наличие реперфузионной травмы, что в совокупности объясняет полученную взаимосвязь данного показателя с клиническим исходом.

Время от заболевания до КТ (до первичной нейровизуализации). В нашем исследовании увеличение времени от начала заболевания до КТ было ассоциировано с уменьшением вероятности хорошего и удовлетворительного функционального восстановления. Полученные результаты согласуются с многочисленными данными, свидетельствующими о том, что время от развития симптомов до начала специализированной терапии — один из наиболее важных факторов, определяющих исход заболевания [12, 13].

Вместе с тем известно, что скорость развития инфаркта мозга не является константой и зависит от целого ряда факторов, наиболее значимым из которых является степень колла-

терального кровотока [14–16]. Исследования DAWN и DEFUSE-3 показали, что даже за пределами 6 ч от начала заболевания можно отбирать пациентов с высоким шансом на хорошее восстановление после ТЭ. Опубликованы работы, в которых обсуждается концепция тканевого терапевтического окна, в рамках которой отбор пациентов для реперфузионной терапии предлагается осуществлять, опираясь на наличие жизнеспособных тканей мозга, а время от нача-

Таблица 4.

Однофакторный логистический регрессионный анализ предикторов хорошего функционального исхода заболевания (mRS 0–3) после успешной ТЭ

Table 4.

Univariate logistic regression analysis of predictors of good functional outcome (mRS 0–3) following successful EVT

Предикторы	β	ОШ (95% ДИ)	p
Клинические:			
пол (1 — мужской; 2 — женский)	0,154	1,17 (0,43–3,14)	0,760
возраст, полных лет	-0,024	0,98 (0,94–1,02)	0,238
балл по NIHSS при поступлении	-0,141	0,87 (0,79–0,96)	0,005
балл по NIHSS через 24 ч после ТЭ	-0,358	0,70 (0,60–0,81)	<0,0005
Временные:			
от заболевания до КТ, ч	0,138	1,15 (1,02–1,29)	0,022
от КТ до реканализации, ч	0,359	1,43 (0,8–2,6)	0,226
от первой съемки до реканализации, ч	0,683	1,98 (0,85–4,64)	0,116
Связанные с терапией:			
ТЛТ (0 — нет; 1 — да)	1,755	5,79 (1,24–26,96)	0,025
Ангиографические:			
Т-окклюзия ВСА (0 — нет; 1 — да)	-1,386	0,25 (0,06–0,97)	0,045
окклюзия М2-сегмента СМА (0 — нет; 1 — да)	-0,365	0,56 (0,19–1,62)	0,518
Перипроцедуральные:			
число подходов ТЭ	-0,354	0,70 (0,49–1,0)	0,050
Постпроцедуральные:			
ГТ к 3-м суткам после ТЭ (0 — нет; 1 — да)	-2,282	0,10 (0,03–0,34)	<0,0005
Нейровизуализационные:			
ASPECTS, суммарный балл	0,888	2,43 (1,67–3,53)	<0,0005
eASPECTS, суммарный балл	0,427	1,53 (1,18–2,0)	0,002
объем с ранними КТ-признаками ишемии, мл	-0,036	0,97 (0,94–0,99)	0,001
объем с rCBF <30%, мл	-0,090	0,91 (0,87–0,96)	<0,0005
объем с $T_{\max} >6$ с, мл	-0,007	0,99 (0,99–1,00)	0,094
$T_{\max}$ /rCBF несоответствие, %	0,090	1,09 (1,03–1,16)	0,002
объем зоны инфаркта к 3-м суткам заболевания, мл	-0,053	0,95 (0,92–0,97)	<0,0005

Примечание. β — коэффициенты регрессии; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал (здесь и в табл. 5).

Таблица 5.

Характеристики связей предикторов многофакторной модели с вероятностью хорошего и удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ

Table 5.

Characteristics of predictor associations in the multivariate model with the probability of good and satisfactory functional recovery after successful EVT

Предикторы	β	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	p
Балл по шкале ASPECTS	1,098	3,0 (1,79–5,03)	<0,0005
Число подходов ТЭ	-0,682	0,51 (0,27–0,94)	0,032
ГТ (0 — нет; 1 — да)	-1,950	0,14 (0,03–0,72)	0,019

ла заболевания выносить за скобки алгоритма принятия решения, расширив его до 24 ч или даже более [17–19]. Тем не менее появившиеся возможности отбирать больных на ТЭ в широком терапевтическом окне не должны исключать усилий, направленных на сокращение времени от начала заболевания до поступления в стационар и своевременное начало терапии, с учетом влияния данного фактора на прогноз заболевания.

Выполненная системная ТЛТ. В соответствии с действующими на сегодняшний момент клиническими рекомендациями системный тромболизис и ТЭ являются двумя параллельными процессами [20–22]. При отсутствии противопоказаний системная ТЛТ должна быть начата независимо от того, планируется ли эндоваскулярное вмешательство. Тем не менее опубликованы работы, в которых целесообразность применения ТЛТ у пациентов с показаниями для ТЭ ставилась под сомнение. Основой для обсуждений стали предположения, что ТЛТ может негативно влиять на результаты ТЭ, способствуя увеличению времени от поступления до попадания в операционную, повышению риска внутри- и внечерепных (в том числе постпункционных) геморрагических осложнений, при этом вероятность лизиса крупного тромба до начала ТЭ невелика [23–25]. Однако позже было опубликовано шесть крупных рандомизированных исследований, сравнивающих безопасность и эффективность ТЭ с ТЛТ и без ТЛТ: SKIP, DEVT, MrCLEAN-NOIV, DIRECT-MT, SWIFT-DIRECT, DIRECTSAFE [26–31]. Проведенный метаанализ результатов этих исследований продемонстрировал тенденцию к лучшим исходам при сочетании ТЭ и ТЛТ [32]. Также опубликованы работы, свидетельствующие, что ТЛТ может оказывать влияние на ход самой операции, повышая частоту успешной реканализации и вероятность успеха первого подхода ТЭ [33, 34].

Полученные в нашем исследовании результаты соответствуют большому объему данных литературы, поддерживающих комбинированный подход к ТЭ у подходящих пациентов. Следует отметить, что данное исследование являлось регистровым и проводилось в условиях обычной клинической практики. Подгруппу без ТЛТ составили пациенты с наличием противопоказаний к данному виду терапии. Исходя из этого нельзя исключать, что полученная нами взаимосвязь с исходом заболевания определяется не только

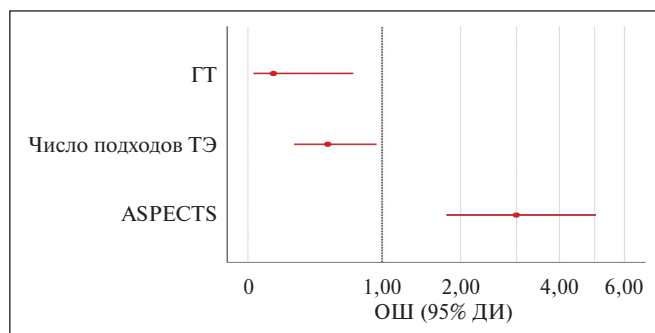


Рис. 1. Характеристики связей предикторов многофакторной модели с вероятностью хорошего и удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ

Fig. 1. Predictor associations in the multivariate model with the probability of good and satisfactory functional recovery after successful EVT

эффектом от введения фибринолитика, но и другими смежными факторами, наиболее очевидные из которых — время от начала инсульта и тяжесть симптомов при поступлении. Кроме этого, на исход заболевания у больных без ТЛТ могли оказывать влияние такие факторы, как прием пероральных антикоагулянтов, уровень артериального давления и тяжелая коморбидная патология с высоким риском кровотечений, однако их регистрация в рамках данного исследования не проводилась.

Т-окклюзия ВСА. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, свидетельствующих, что Т-окклюзия ВСА характеризуется наиболее тяжелыми неврологическими проявлениями и плохими клиническими исходами [35–39]. В основе таких данных могут лежать как гемодинамические факторы, так и факторы, связанные с техническими особенностями ТЭ. При окклюзиях терминального отдела ВСА возможности коллатерального кровотока крайне ограничены, так как тромб перекрывает просвет как СМА, так и А1-сегмента ПМА. При типичном варианте строения виллизиева круга (артериального круга большого мозга) передняя соединительная артерия позволяет обеспечивать антеградный кровоток по ПМА в обход Т-окклюзии ВСА, однако формируемый градиент давления, как правило, оказывается слишком мал для работы лептоменингеальных анастомозов между системами ПМА и СМА. При некоторых вариантах строения виллизиева круга (например, при отхождении задней мозговой артерии от ВСА или при сочетании передней трифуркации и задней трифуркации с пораженной стороны) Т-окклюзии ВСА практически полностью перекрывают поступление крови в пораженное полушарие. Столь существенные ограничения коллатерального кровотока значительно увеличивают скорость развития необратимых ишемических изменений вещества мозга.

Среди технических особенностей ТЭ при Т-окклюзиях ВСА можно выделить необходимость извлечения тромбоземболов большого объема [23], что повышает сложность эндоваскулярного вмешательства. Извлечение крупных

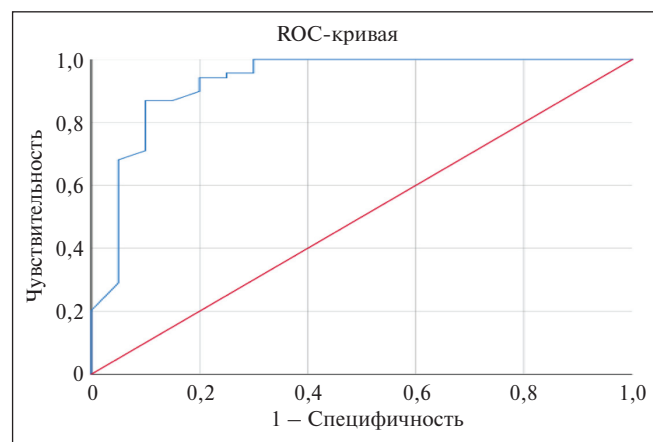


Рис. 2. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи выявленных предикторов многофакторной модели и вероятности хорошего и удовлетворительного функционального восстановления после успешной ТЭ

Fig. 2. ROC curve showing the relationship between identified multivariate predictors and the likelihood of good and satisfactory functional recovery after successful EVT

тромбоэмболов из артерий большого диаметра, как правило, сопровождается увеличением числа подходов экстракции и времени до реканализации, что в совокупности с ограниченным коллатеральным кровотоком объясняет неблагоприятные исходы заболевания.

Число подходов экстракции. Результаты нашего исследования хорошо согласуются с результатами других похожих публикаций, демонстрирующих клиническую важность достижения реканализации за минимально возможное число подходов [40–43]. В основе ухудшения результатов ТЭ на фоне большого количества манипуляций могут лежать как увеличение времени процедуры, так и другие факторы, одним из которых является повреждение эндотелия. Последствия воздействия эндоваскулярного инструмента на стенку сосуда подтверждено большим количеством работ [44, 45]. Каждое новое заведение инструмента в артерию травмирует эндотелий и повышает риски перфораций или тромботических осложнений. Многочисленные манипуляции инструментом в тромбированном сегменте артерии также неизбежно повышают вероятность эмболизации дистально расположенных крупных ветвей, артерий среднего и мелкого калибра, а также микроциркуляторного русла, что тоже отрицательно сказывается на конечном клиническом результате.

Полученные в ходе нашего исследования данные поднимают вопрос о целесообразности дополнительных подходов экстракции для улучшения ангиографического результата при достижении кровотока TICI 2b. Возможная польза от полной реканализации (TICI 2c/3) может быть нивелирована рисками, связанными с многократным воздействием инструмента на артерию, в особенности при дистальной локализации остаточной окклюзии. Вероятно, важную роль в принятии решения о продолжении вмешательства может играть функциональная значимость территории окклюзированной артерии или размеры ее бассейна.

Распространенность ишемических изменений вещества мозга. В нашей работе была продемонстрирована взаимосвязь факторов, отражающих распространенность ишемических изменений при первичном КТ-исследовании, со степенью функционального восстановления после успешной реканализации, что согласуется с целым рядом опубликованных ранее работ [3, 4, 8, 46]. Взаимосвязь с исходом инсульта была получена как для балла по шкале ASPECTS, рассчитанного врачом-экспертом, так и для методов автоматической оценки ишемических изменений при помощи алгоритмов искусственного интеллекта (eASPECTS, объем вещества мозга с ранними ишемическими изменениями). Кроме того, с исходом заболевания были связаны и перфузионные показатели, такие как объем с $rCBF < 30\%$, а также значение $T_{max}/rCBF$ несоответствия (%).

Примечательно, что с учетом включения в исследование пациентов в широком терапевтическом окне (до 16 ч от начала заболевания) из всех методов оценки распространенности ишемических изменений наибольшую прогностическую значимость в многофакторной модели продемонстрировал балл по шкале ASPECTS. Вероятно, на результат мог повлиять ретроспективный характер оценки данного показателя, а также опыт эксперта, производившего расчет. При включении других методов оценки распространенности ишемических изменений (eASPECTS, объем с ранними КТ-признаками ишемии, объем с $rCBF < 30\%$) многофакторная регрессионная модель сохраняла взаимо-

связь с клиническим исходом инсульта, хотя и с небольшим уменьшением точности.

Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что масштаб и степень ишемических изменений вещества мозга, развившихся к моменту реканализации, — один из основополагающих факторов, который определяет дальнейший ход заболевания. Именно поэтому наряду с клинической картиной нейровизуализация играет центральную роль в отборе больных для ТЭ.

Геморрагическая трансформация. Влияние ГТ на клинический исход заболевания активно изучалось в начале 2000-х годов среди пациентов с проведенной системной ТЛТ. Часть данных литературы указывали на то, что у пациентов с ТЛТ ГТ по типу пропитывания, в отличие от интракраниальных гематом, не ухудшает клинический исход и является благоприятным признаком, указывающим на успешную раннюю реперфузию [47]. В то же время опубликованы работы, которые указывали, что даже асимптомную ГТ нельзя расценивать как доброкачественное событие [48, 49].

Оценить вклад ГТ в клиническую картину, особенно на фоне улучшения состояния после состоявшейся реперфузии, — сложная задача. Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу того, что любое внутримозговое кровоизлияние связано с уменьшением вероятности хорошего и удовлетворительного исхода заболевания. Следует, однако, отметить, что в некоторых случаях ГТ может не влиять на исход напрямую, а сопровождать другие неблагоприятные факторы, такие как технические сложности при извлечении тромба, большой объем зоны инфаркта, гипергликемия, а также их сочетание.

Возможности снижения риска ГТ весьма ограничены. Кроме гликемии, одним из важнейших модифицируемых факторов, ассоциированных с риском ГТ, является артериальная гипертензия. В связи с этим целесообразным видится использование методов инвазивного мониторинга во время операции, а также в послеоперационном периоде, в особенности у пациентов группы высокого риска реперфузионного повреждения (большое ядро ишемии, микроангиопатия, микрокровоизлияния, тандемные окклюзии со стентированием, назначение усиленной антитромботической терапии).

Заключение. В ходе нашей работы был определен ряд предикторов, связанных с исходом заболевания после успешной ТЭ: балл по NIHSS при поступлении и через 24 ч после ТЭ, время от начала заболевания, проведенная ТЛТ, Т-окклюзия ВСА, нейровизуализационные предикторы (ASPECTS, eASPECTS, объем с ранними КТ-признаками ишемии, объем с $rCBF < 30\%$, $T_{max}/rCBF$ несоответствие, объем зоны инфаркта к 3-м суткам), число выполненных подходов экстракции и развитие ГТ.

По результатам многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа было отобрано три предиктора mRS 0–3 после ТЭ: балл по шкале ASPECTS, число подходов экстракции и ГТ. Чувствительность и специфичность полученной модели прогнозирования mRS 0–3 после успешной ТЭ составила 95,7 и 70,0% соответственно.

Полученный нами набор критериев показывает, что с исходом заболевания у больных с достигнутой реканализацией связана совокупность факторов, отражающих как исходное состояние вещества мозга, так и сложность хода операции, а также возникновение послеоперационных реперфузионных осложнений.

1. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001 Feb;32(2):438-41. doi: 10.1161/01.str.32.2.438
2. 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
3. Olivot JM, Heit JJ, Mazighi M, et al; FRAME Investigators. What predicts poor outcome after successful thrombectomy in early time window? *J Neurointerv Surg*. 2022 Nov;14(11):1051-5. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017946. Epub 2021 Nov 8.
4. Peisker T, Vasko P, Mikulenko P, et al. Clinical and radiological factors predicting stroke outcome after successful mechanical intervention in anterior circulation. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl B):B48-B52. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac010
5. Wu X, Liu G, Zhou W, et al. Outcome prediction for patients with anterior circulation acute ischemic stroke following endovascular treatment: A single-center study. *Exp Ther Med*. 2019 Nov;18(5):3869-76. doi: 10.3892/etm.2019.8054. Epub 2019 Sep 25.
6. Jiang S, Fei A, Peng Y, et al. Predictors of Outcome and Hemorrhage in Patients Undergoing Endovascular Therapy with Solitaire Stent for Acute Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015 Dec 7;10(12):e0144452. doi: 10.1371/journal.pone.0144452
7. Li J, Duan J, Zhang L, et al. Risk factors for poor outcomes of mechanical thrombectomy after anterior circulation large vessel occlusion-related acute ischemic strokes. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-2335604/v1. Available at: https://www.researchgate.net/publication/366314268_Risk_factors_for_poor_outcomes_of_mechanical_thrombectomy_after_anterior_circulation_large_vessel_occlusion-related_acute_ischemic_strokes
8. Raoult H, Lassalle MV, Parat B, et al. DWI-Based Algorithm to Predict Disability in Patients Treated with Thrombectomy for Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Feb;41(2):274-9. doi: 10.3174/ajnr.A6379. Epub 2020 Jan 30.
9. Elwan ME, Mansour OY, Lashin ME, et al. Factors affecting mechanical thrombectomy outcome in acute ischemic stroke patients: an Egyptian sample. *Egyptian J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2022;58(1). doi: 10.1186/s41983-022-00491-9
10. Cao W, Ling Y, Yang L, et al. Association of Admission NIHSS Score with Infarct Core Volume and Target Mismatch of Infarct Core/Penumbra Volume on CT Perfusion in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(6):700-6. doi: 10.1159/000515167. Epub 2021 Jul 21.
11. Furlanis G, Ajcevic M, Stragapede L, et al. Ischemic Volume and Neurological Deficit: Correlation of Computed Tomography Perfusion with the National Institutes of Health Stroke Scale Score in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(8):2200-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.003. Epub 2018 Apr 30.
12. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, et al. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2019;76(4):405-11. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4510
13. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation*. 2013;127(19):1980-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000311
14. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2009;132(Pt 8):2231-8. doi: 10.1093/brain/awp155
15. Calleja AI, Cortijo E, Garcia-Bermejo P, et al. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):795-802. doi: 10.1111/ene.12063
16. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017;48(9):2621-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017673
17. Reale G. These times they are a-changing – goodbye time window for reperfusion? 2018. ESO. Available at: <https://eso-stroke.org/these-times-they-are-a-changing-goodbye-time-window-for-reperfusion/>
18. Wang D and Wang Y. Tissue window, not the time window, will guide acute stroke treatment. *Stroke Vasc Neurol*. 2019;4(1):1-2. doi: 10.1136/svn-2018-000211
19. Hill MD, Goyal M, Demchuk AM, et al. Ischemic Stroke Tissue-Window in the New Era of Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015;46(8):2332-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009688
20. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074
21. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
23. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535
24. Hassan AE, Kotta H, Garza L, et al. Pre-thrombectomy intravenous thrombolytics are associated with increased hospital bills without improved outcomes compared with mechanical thrombectomy alone. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(12):1187-90. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-014837
25. Hassan AE, Ringheanu VM, Preston L, et al. IV tPA is associated with increase in rates of intracerebral hemorrhage and length of stay in patients with acute stroke treated with endovascular treatment within 4.5 hours: should we bypass IV tPA in large vessel occlusion? *J Neurointerv Surg*. 2021;13(2):114-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016045
26. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001123
27. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1833-44. doi: 10.1056/NEJMoa2107727
28. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):244-53. doi: 10.1001/jama.2020.23522
29. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10346):104-15. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00537-2
30. Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. DIRECT-SAFE: A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval versus Standard Bridging Therapy. *J Stroke*. 2022;24(1):57-64. doi: 10.5853/jos.2021.03475

31. Ruan Z, Luo X, Liu Y, et al. Effect of direct endovascular treatment versus standard bridging therapy in large artery anterior circulation stroke (DEVT): 18-month follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2023;23(1):84. doi: 10.1186/s12883-023-03111-y
32. Masoud HE, de Havenon A, Castonguay AC, et al. 2022 Brief Practice Update on Intravenous Thrombolysis Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: A Statement from Society of Vascular and Interventional Neurology Guidelines and Practice Standards (GAPS) Committee. *Stroke Vasc Interv Neurol.* 2022;2(4). doi: 10.1161/svin.121.000276
33. Gamba M, Gilberti N, Premi E, et al. Intravenous fibrinolysis plus endovascular thrombectomy versus direct endovascular thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke: clinical and infarct volume results. *BMC Neurol.* 2019;19(1):103. doi: 10.1186/s12883-019-1341-3
34. Anadani M, Alaweih A, Turner R, et al. P-034 First pass recanalization: incidence, predictors, and outcome. *J NeuroIntervent Surg.* 2018;10(Suppl 2):A43-A43. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-SNIS.70
35. Liebeskind DS, Flint AC, Budzik RF, et al. Carotid I's, L's and T's: collaterals shape the outcome of intracranial carotid occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg.* 2015;7(6):402-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011231
36. Lee SU, Hong JM, Kim SY, et al. Differentiating Carotid Terminus Occlusions into Two Distinct Populations Based on Willisian Collateral Status. *J Stroke.* 2016;18(2):179-86. doi: 10.5853/jos.2015.01529
37. Vavrova J, Koznar B, Peisker T, et al. Long-term outcomes of thrombectomy for acute ischaemic stroke by occluded artery and stroke aetiology: a PRAGUE-16 substudy. *EuroIntervention.* 2021;17(2):e169-e177. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00997
38. Fischer U, Mono ML, Schroth G, et al. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Neurol.* 2013 Jul;20(7):1017-24, e87. doi: 10.1111/ene.12094. Epub 2013 Feb 9.
39. Frahm D, Wunderlich S, Schubert MI, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Occlusion of the Carotid-T: A Retrospective Single Centre Study in 51 Patients. *Clin Neuroradiol.* 2016 Mar;26(1):23-9. doi: 10.1007/s00062-014-0322-6. Epub 2014 Jul 25.
40. Nikoubashman O, Dekeyser S, Riabikin A, et al. True First-Pass Effect: First-Pass Complete Reperfusion Improves Clinical Outcome in Thrombectomy Stroke Patients. *Stroke.* 2019 Aug;50(8):2140-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025148. Epub 2019 Jun 20.
41. Di Maria F, Kyheng M, Consoli A, et al. Identifying the predictors of first-pass effect and its influence on clinical outcome in the setting of endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: Results from a multicentric prospective registry. *Int J Stroke.* 2021;16(1):20-8. doi: 10.1177/1747493020923051
42. Memon MZ, Daniel D, Chaudhry MRA, et al. Clinical impact of the first pass effect on clinical outcomes in patients with near or complete recanalization during mechanical thrombectomy for large vessel ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 2021;31(4):743-50. doi: 10.1111/jon.12864
43. Shi Z, Guo S, Zheng S, et al. Number of Stent Retriever Passes Associated with Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(11):105199. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105199
44. Gory B, Bresson D, Kessler I, et al. Histopathologic evaluation of arterial wall response to 5 neurovascular mechanical thrombectomy devices in a swine model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Nov-Dec;34(11):2192-8. doi: 10.3174/ajnr.A3531. Epub 2013 Mar 28.
45. Nogueira RG, Levy EI, Gounis M, Siddiqui AH. The Trevo device: preclinical data of a novel stroke thrombectomy device in two different animal models of arterial thrombo-occlusive disease. *J Neurointerv Surg.* 2012 Jul;4(4):295-300. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010053. Epub 2011 Aug 20.
46. Rabinstein AA, Albers GW, Brinjikji W, Koch S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int J Stroke.* 2019 Jan;14(1):23-31. doi: 10.1177/1747493018799979. Epub 2018 Sep 6.
47. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2002 Jun;33(6):1551-6. doi: 10.1161/01.str.0000016323.13456.e5
48. Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, et al; CASES Investigators. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke.* 2007 Jan;38(1):75-9. doi: 10.1161/01.STR.0000251644.76546.62. Epub 2006 Nov 22.
49. Kent DM, Hinchey J, Price LL, et al. In acute ischemic stroke, are asymptomatic intracranial hemorrhages clinically innocuous? *Stroke.* 2004 May;35(5):1141-6. doi: 10.1161/01.STR.0000125712.02090.6e. Epub 2004 Apr 15.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

12.03.2025 / 05.06.2025 / 06.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине №1003-2/23. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by a grant from the Moscow Government for the implementation of a scientific and practical medical project, No. 1003-2/23. 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.

Анисимов К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Горст Н.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>

Бердалин А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Костин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>

Журавлев К.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1733-267X>

Скрыпник Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-7457-8057>

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Рассеянный склероз, ассоциированный с адалимумабом: клиническое наблюдение и систематический обзор



Таппахов А.А.¹, Николаева Т.Я.¹, Горохова Н.Ю.², Оконешникова Л.Т.², Ылахова А.Н.², Конникова Э.Э.¹
¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск; ²ГАОУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск
¹Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²Россия, 677010, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4

Роль лекарственных препаратов в качестве факторов риска развития рассеянного склероза (РС) до сих пор остается предметом споров, хотя имеется ограниченное число исследований, посвященных влиянию иммуномодулирующих препаратов, контрацептивов и антибиотиков на развитие этого заболевания. Одной из групп лекарственных препаратов, назначение которых ассоциируется с развитием демиелинизирующих заболеваний (включая РС), являются блокаторы фактора некроза опухоли α . Ограниченное число случаев развития демиелинизации на фоне приема данной группы препаратов (в частности, адалимумаба) не только в отечественной, но и в мировой практике обусловило написание настоящей статьи. В ней представлено клиническое наблюдение пациентки, которой был назначен адалимумаб для лечения анкилозирующего спондилита, а на 4-м году болезни (2-й год терапии) развился РС. Кроме того, в статье проведен систематический обзор с включением 13 пациентов, описанных в зарубежной литературе, и нашего собственного наблюдения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; демиелинизирующие заболевания; блокаторы фактора некроза опухоли α ; адалимумаб.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Николаева ТЯ, Горохова НЮ, Оконешникова ЛТ, Ылахова АН, Конникова ЭЭ. Рассеянный склероз, ассоциированный с адалимумабом: клиническое наблюдение и систематический обзор. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):70–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-70-76

Multiple sclerosis associated with adalimumab: a case report and systematic review

Tappakhov A.A.¹, Nikolaeva T.Ya.¹, Gorokhova N.Yu.², Okoneshnikova L.T.², Ylakhova A.N.², Konnikova E.E.¹

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; ²Republican Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk
¹58, Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russia; ²4, Sergelyakhskoye Sh., Yakutsk 677010, Russia

The role of medications as risk factors for the development of multiple sclerosis (MS) remains controversial, although there is a limited number of studies addressing the influence of immunomodulatory drugs, contraceptives, and antibiotics on the onset of this disease. One group of medications associated with the development of demyelinating disorders (including MS) is tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors. The limited number of reported cases of demyelination associated with this group of drugs (specifically, adalimumab), both in domestic and international medical practice, prompted the writing of this article. It presents a clinical case of a female patient who was prescribed adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and developed MS in the fourth year of the disease (second year of therapy). In addition, a systematic review is presented including 13 patients described in the literature as well as our own case report.

Keywords: multiple sclerosis; demyelinating diseases; tumor necrosis factor alpha inhibitors; adalimumab.

Contact: Aleksey Alekseyevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Nikolaeva TYa, Gorokhova NYu, Okoneshnikova LT, Ylakhova AN, Konnikova EE. Multiple sclerosis associated with adalimumab: a case report and systematic review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):70–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-70-76

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся демиелинизацией, потерей нейронов и глиозом [1, 2]. Заболеваемость РС имеет региональные особенности: самое высокое число случаев зарегистрировано в Европе (6,8 на 100 тыс. населения в год), а самое низкое число случаев – в Юго-Восточной Азии и Африке (0,4 на 100 тыс.) [3]. В Российской Федерации распространенность колеблется от 5,7 до 78,5 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – от 0,2 до 9,8 на 100 тыс. населения в год [4]. Болезнь поражает преимущественно молодых жен-

щин в возрасте от 20 до 40 лет, хотя, по оценкам экспертов, увеличивается число случаев РС и среди детей [1, 3]. Причина развития РС остается неизвестной, однако установлен ряд факторов, ассоциированных с заболеванием: дефицит витамина D, курение, вирусные инфекции, место рождения и генетические факторы [2, 5].

Роль лекарственных препаратов в качестве факторов риска РС до сих пор остается предметом споров, хотя имеется ограниченное число исследований, посвященных влиянию иммуномодулирующих препаратов, контрацептивов и антибиотиков на развитие заболевания [6]. Одной из

групп лекарственных препаратов, назначение которых ассоциируется с развитием демиелинизирующих заболеваний (включая РС), являются блокаторы (ингибиторы) фактора некроза опухоли α (ФНО α) [7, 8].

ФНО α представляет собой провоспалительный цитокин с плейотропным эффектом — он как играет центральную роль в защитных реакциях организма (при низких концентрациях), так и, при определенных обстоятельствах (в особенности при повышенных концентрациях), может вызывать гибель клеток и дегенерацию тканей [9]. Различные эффекты ФНО α объясняются наличием двух его биологически активных форм, действующих на два типа рецепторов: 1) растворимая форма (sTNF) обладает высоким сродством к рецептору TNFR1 и опосредует апоптоз и хронизацию воспаления; 2) трансмембранная форма (tmTNF), напротив, обладает высоким сродством к рецептору TNFR2 и активирует гены, необходимые для разрешения воспаления и миелинизации [9, 10]. Если TNFR1 экспрессируется во всех тканях организма, то TNFR2 — в основном в нейронах, иммунных и эндотелиальных клетках [11]. Неконтролируемая выработка ФНО α связана с развитием ряда воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК), псориаз, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС) [11]. Блокаторы ФНО α представляют собой революционные терапевтические средства для лечения этого ряда заболеваний, являясь более эффективными, чем традиционные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) [12, 13].

Редкая встречаемость развития РС у пациентов, принимающих блокаторы ФНО α (в частности, адалимумаб), ограниченное количество подобных случаев не только в отечественной, но и в мировой практике обусловили написание настоящей статьи. В ней представлен клинический случай пациентки, которую мы наблюдаем с 2022 г., а также проведен систематический обзор.

Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании, опубликовании данных ее обследований без идентификации личности.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 28 лет, поступила в отделение неврологии с жалобами на снижение зрения на оба глаза (больше спра-

ва), ощущение повышенной яркости при взгляде левым глазом, снижение чувствительности в левых конечностях, слабость в левой ноге, диффузную головную боль давящего характера (3–4 балла по визуальной аналоговой шкале).

Пациентка с 23 лет (с 2019 г.) наблюдается у ревматолога с диагнозом: «Анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, умеренная активность, HLA-B27-позитивный, ФК II». Дебют заболевания с постепенного развития боли в нижней части спины, сохраняющейся в покое, ограничения движения в поясничном отделе позвоночника, боли в области тазобедренных суставов. До этого в 2017 г. перенесла двусторонний увеит. В 2020 г. был назначен генно-инженерный биологический препарат — ингибитор ФНО α адалимумаб 40 мг раз в 2 нед подкожно. Введение препарата перенесла удовлетворительно.

На 4-м году болезни АС (в августе 2022 г., на 2-м году терапии адалимумабом) у пациентки остро возникли двоение в глазах, головокружение и тошнота. Пациентке экстренно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой очаговых изменений не обнаружено, исключено острое нарушение мозгового кровообращения. Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение, выписана с диагнозом «невропатия отводящего нерва справа», получила нейрометаболическую терапию с полным регрессом неврологической симптоматики.

Спустя 3 мес (в ноябре 2022 г.) у пациентки вновь развилась неврологическая симптоматика в виде выпадения верхнего поля зрения на правый глаз («как шторка»), после чего зрение на этот глаз полностью пропало, присоединились слабость в левой ноге, чувство онемения в ней. Пациентка госпитализирована в отделение неврологии. По данным МРТ головного мозга выявлены очаги демиелинизации с диссеминацией в пространстве и во времени (рис. 1).

Состояние расценено как дебют демиелинизирующего заболевания ЦНС. Пациентке проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно 5 раз, при выписке назначен пероральный прием метилпреднизолона в дозе 24 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 2 мес. После выписки на фоне приема глюкокортикоида (ГК) острота зрения на правый глаз восстановилась, однако сохранялись выпадение верхних полей зрения по типу «шторки» и слабость в левой ноге.

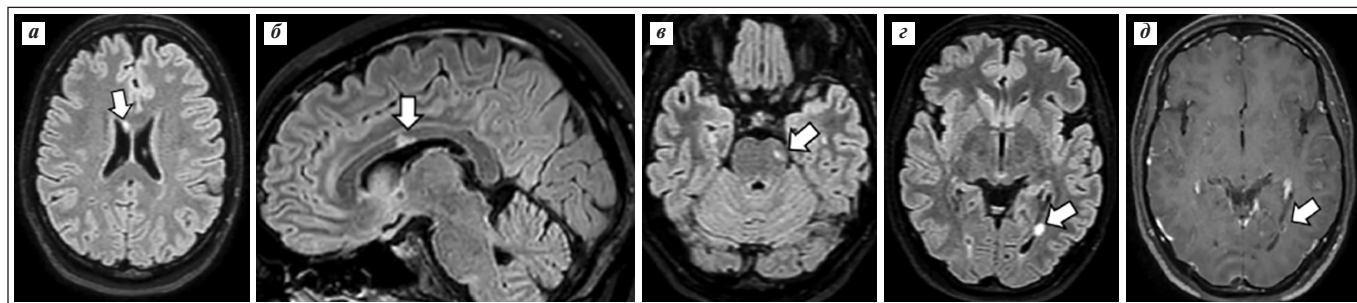


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки К. от 08.12.2022: выявляются очаги демиелинизации перивентрикулярно у переднего рога правого бокового желудочка (а), в стволе мозолистого тела (б), в мосту слева (в), перивентрикулярно у затылочного рога левого бокового желудочка с кольцевидным накоплением гадолиния (г, д)

Fig. 1. Brain MRI of patient K., dated 08.12.2022: demyelinating lesions identified periventricularly near the anterior horn of the right lateral ventricle (a), in the corpus callosum (б), in the left pons (в), and periventricularly near the occipital horn of the left lateral ventricle with ring-shaped gadolinium enhancement (г, д)

В конце января 2023 г. у пациентки появились шаткость при ходьбе, периодическое головокружение и тошнота, затем присоединилось ощущение «повышенной яркости» на левый глаз. В феврале 2023 г. пациентка вновь госпитализирована в неврологическое отделение, в неврологическом статусе: амавроз справа, мозжечково-пирамидный синдром. Консультирована врачом-офтальмологом, диагностирована субатрофия правого зрительного нерва. На повторной МРТ головного мозга выявлены новые очаги демиелинизации (рис. 2).

По результатам исследования зрительных вызванных потенциалов выявлено двустороннее демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с преобладанием на прехиазмальном уровне справа.

Исследование на олигоклональные антитела в цереброспинальной жидкости и в плазме крови выявило 1-й тип синтеза (поликлональный синтез).

Антитела к аквапорину-4 в плазме крови не выявлены (титр менее 1:10).

Пациентке проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг 5 раз, 5 сеансов высокообменного плазмафереза с некоторым уменьшением симптоматики. По решению консилиума отменен адалимумаб.

В октябре 2023 г. появились жалобы на некоторое нарастание слабости в левой ноге, неприятное ощущение повышенной яркости в левом глазу. На МРТ головного мозга выявлены новые патологические очаги в области правой лобной доли с кольцевидным накоплением гадолиния. Пациентке поставлен диагноз: РС, ремиттирующее течение, стадия обострения (3 балла по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента — Expanded Disability Status Scale, EDSS). Проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг 5 раз с регрессом новой симптоматики. Для профилактики обострений заболевания назначен ПИТРС первой линии — интерферон β -1b (ИФН β -1b) в дозе 9,6 ММЕ подкожно 1 раз в 2 дня. Пациентка обследована в федеральном центре, где диагноз РС подтвержден. В декабре 2023 г. начала терапия ИФН β -1b в дозе 9,6 ММЕ, однако введение сопровождалось выраженным гриппоподобным синдромом с повышением температуры тела до 38 °C, местными реакциями в месте введения с отеком, гипе-

ремией, резкой болезненностью, сохранением гиперпигментированных пятен. Несмотря на побочные явления, пациентка продолжила прием препарата.

В мае 2024 г. пациентке проведена смена ПИТРС на сам-пэинтерферон β -1a 240 мкг 1 раз в 2 нед, терапию переносит удовлетворительно. После начала терапии ПИТРС у пациентки клинических обострений за период наблюдения (до ноября 2024 г.) не было. Параллельно пациентка наблюдается у врача-ревматолога, суставные симптомы при необходимости купирует приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — нимесулида, эторикоксиба.

Анамнез жизни: пациентка родилась первым ребенком в семье, по материнской линии имеет наследственную отягощенность по болезни Бехтерева. Вредные привычки отрицает. В возрасте 7 лет перенесла операцию по поводу пупочной грыжи. В детстве часто болела ангиной и простудными заболеваниями. Имеет аллергию в виде сыпи на пыль, шерсть животных, некоторые растения. По образованию пациентка фармацевт, однако не работает по профессии из-за аллергии. В настоящее время работает в фотостудии.

Неврологический статус во время последнего обращения: амавроз правого глаза. Умеренный монопарез левой ноги со снижением силы в проксимальном отделе до 3/5 баллов, дистально сила достаточная. Мышечный тонус диффузно снижен, больше в левых конечностях. Гиперрефлексия слева. Патологических знаков нет. Пальценосую и коленно-пяточную пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга пошатывается с открытыми и закрытыми глазами. Походка на чуть широкой базе. Болевая и тактильная гипестезия в левой руке и левой ноге. Менингеальных знаков нет. Оценка по EDSS — 3 балла.

Реакция Вассермана — отрицательная.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела к ВИЧ 1-го, 2-го типа (IgM, IgG) — отрицательный.

Анализ на антитела к ядерным антигенам (ANA), антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), антикератиновые антитела — отрицательные.

Исследование на ревматологические пробы: С-реактивный белок — 0,44 мг/л (норма — 0–10 мг/л), ревматоидный фактор — отрицательный.

ИФА на HLA-B27 — положительный.

Антитела к аквапорину-4: титр менее 1:10 (в норме).

Антитела к МОГ: титр менее 1:10 (в норме).

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС — 70 уд/мин, положение электрической оси сердца — нормальное.

Зрительные вызванные потенциалы: демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с двух сторон.

На МРТ головного мозга выявлены новые очаги демиелинизации без признаков активности (рис. 3).

На МРТ шейного отдела выявлены два очага демиелинизации на уровне C_{IV-V} без признаков активности. На МРТ грудного отдела признаков демиелинизации нет.

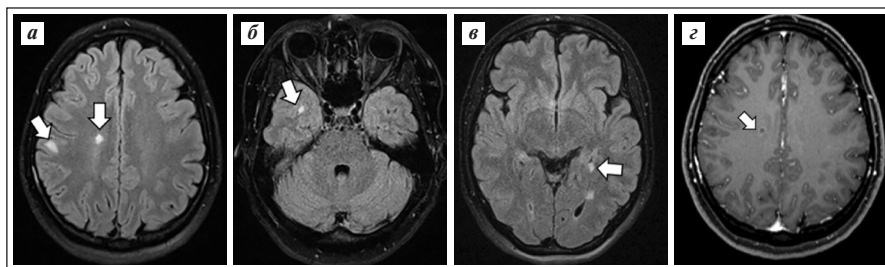


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки К. от 01.03.2023: определяются новые очаги демиелинизации субкортикально и в глубинных отделах правой лобной доли (а), в височной доле справа (б), перивентрикулярно у заднего рога левого бокового желудочка (в), очаг в глубинных отделах правой лобной доли с кольцевидным накоплением парамагнетика (г)

Fig. 2. Brain MRI of patient K., dated 01.03.2023: new demyelinating lesions identified subcortically and in the deep white matter of the right frontal lobe (a), in the right temporal lobe (б), periventricularly near the posterior horn of the left lateral ventricle (в), and a lesion in the deep white matter of the right frontal lobe with ring-shaped contrast enhancement (г)

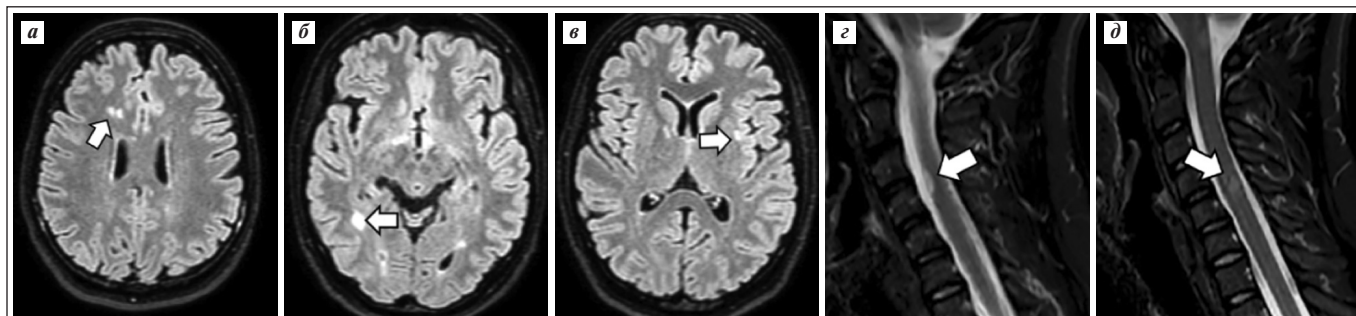


Рис. 3. МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга пациентки К. от 25.11.2024: выявляются новые очаги демиелинизации у переднего рога (а) и заднего рога (б) правого бокового желудочка справа, в островковой доле слева (в), также два коротких очага в шейном отделе спинного мозга (г, д)
Fig. 3. Brain and cervical spinal cord MRI of patient K., dated 25.11.2024: new demyelinating lesions identified near the anterior (a) and posterior (б) horns of the right lateral ventricle, in the left insular cortex (в), and two short lesions in the cervical spinal cord (г, д)

Оптическая когерентная томография глаза выявила частичную атрофию зрительных нервов с обеих сторон, большие справа.

Консультация окулиста: частичная атрофия зрительных нервов с обеих сторон. Миопический астигматизм 1–2-й степени. Хронический увеит с обеих сторон, обострение. Рекомендованы ретробульбарные инъекции дипроспана.

Пациентка в настоящее время продолжает прием сам-пэгинтерферона β -1a в дозе 240 мкг 1 раз в 2 нед.

Систематический обзор

Е. Kemanetzoglou и Е. Andreadou [14] провели систематический обзор статей за период с 1990 по 2016 г., а также анализ четырех собственных наблюдений. В результате было обнаружено 122 случая демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, которые проходили лечение с использованием ингибиторов ФНО α . В среднем пациенты принимали блокаторы ФНО α в течение 17,61 мес до появления симптомов (от 3 дней до 6 лет). Наиболее часто у пациентов развивались следующие демиелинизирующие заболевания: неврит зрительного нерва (у 38% пациентов), монофазное демиелинизирующее событие (у 30%) и РС (у 21%). У всех пациентов, кроме двух, лечение блокаторами ФНО α было прекращено. По двум пациентам информация отсутствовала. Всего авторами описано 13 случаев демиелинизирующего заболевания во время приема адалимумаба, в том числе три случая РС.

Однако актуальных систематических обзоров, посвященных развитию РС у пациентов, принимающих адалимумаб, мы не обнаружили. В связи с этим мы провели собственный поиск научных статей в базе MEDLINE с использованием ключевых словосочетаний «adalimumab and multiple sclerosis». Всего выявлено 62 результата (с 2004 г. по 05.01.2025) и отобрано 13 клинических наблюдений, содержащих сведения о развитии РС у пациентов, принимающих адалимумаб (см. таблицу). Мы также провели поиск в отечественной базе РИНЦ с использованием ключевых словосочетаний «рассеянный склероз и адалимумаб», «рассеянный склероз и факторы некроза опухоли», однако клинических описаний не обнаружили.

К 13 обнаруженным результатам мы добавили свое собственное наблюдение. Таким образом, в окончательный

анализ вошли 14 пациентов: девять женского пола и пять — мужского (см. таблицу).

Средний возраст пациентов составил $34,4 \pm 14,6$ года (от 21 года до 68 лет). Четыре пациента страдали РА, четыре пациента — АС, по двое пациентов приходилось на ЮИА и БК и по одному пациенту — на хронический увеит и ПсА. Практически все пациенты перед назначением адалимумаба принимали другие препараты, чаще всего метотрексат ($n=6$). Срок развития неврологической симптоматики после начала терапии адалимумабом широко варьировал — от нескольких недель до 8 лет. Тактика ведения во всех случаях включала отмену адалимумаба, в восьми случаях имелись сведения о назначении ГК, в трех случаях применялся ритуксимаб, в одном случае — азатиоприн. Сведения о динамическом наблюдении и последующем течении РС имелись по восьми пациентам (57,1%): у пяти из них появлялись новые очаги демиелинизации по результатам МРТ, у трех — новые очаги не обнаружены.

Обсуждение

ФНО α обладает двумя кардинально противоположными эффектами. Гомеостатические функции ФНО α включают защиту от патогенных микроорганизмов, участие в образовании лимфоидных органов, ремиелинизации, десенсибилизацию макрофагов, апоптоз воспалительных клеток и подавление опухолевого роста. А патогенные функции ФНО α заключаются главным образом в выработке медиаторов воспаления, выживании воспалительных клеток, дегенерации тканей и сенсibilизации нейронов [11, 27].

Поскольку ФНО α участвует в демиелинизирующих процессах, ранее блокаторы ФНО α рассматривались и как потенциальные терапевтические средства, в том числе и при РС. Однако назначение блокаторов ФНО α оказывало неблагоприятные результаты на пациентов. Первые негативные попытки назначения моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаба) были предприняты в ходе открытого исследования у двух пациентов с быстро прогрессирующим РС в 1996 г. [28]. Затем, в 1999 г., было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование II фазы ингибитора ФНО α ленерцепта с участием 168 пациентов с ремиттирующим РС. В группе ленерцепта, напротив, чаще и раньше наступали обострения, а неврологические нару-

Обзор клинических наблюдений пациентов с РС, развившимся при приеме адалимумаба Review of clinical case reports of MS developing during adalimumab therapy

Источник	Пол, возраст	Диагноз	Другие виды лечения	Время до дебюта РС	Тактика и наблюдение
Rojas-Carabali W. и соавт., 2023 [15]	Ж., 21 год	ЮИА с двусторонним рефрактерным увеитом	Метотрексат	8 лет	НД
Bensouda-Grimaldi L. и соавт., 2007 [16]	Ж., 32 года	РА	Метотрексат	11 мес	Пульс-терапия ГК
Tan H. и соавт., 2014 [17]	Ж., 14 лет	АС	Нет	2 года	Пульс-терапия ГК, ритуксимаб
Matsumoto T. и соавт., 2012 [18]	Ж., 68 лет	РА	Тиомалат натрия, D-пеницилламин, буцилламин, салазосульфопиридин, преднизолон, НПВП	3 мес	НД
Khosravi S. и соавт., 2025 [19]	Ж., 47 лет	РА, промежуточный увеит	Нет	2 года	ГК, ритуксимаб. В течение года нет новых очагов
Chighizola C. и соавт., 2022 [20]	Ж., 22 года	ЮИА, увеит	Метотрексат	2 года	Пульс-терапия ГК. Через 6 мес — новые очаги в головном мозге. Из-за рецидива увеита назначен ритуксимаб
Sökmen O. и соавт., 2022 [21]	М., 45 лет	БК	Сульфасалазин, азатиоприн	7 мес	Назначение азатиоприна 150 мг/сут. Через 18 мес новых очагов не выявлено
Uygunoglu U. и соавт., 2014 [22]	М., 36 лет	АС, HLA-B27+	Метотрексат, сульфасалазин	2 года	Пульс-терапия ГК. Через 1 год выявлен новый очаг
Hare N., 2012 [23]	Ж., 26 лет	БК	6-меркаптопурин, ГК, инфликсимаб (4 инфузии 5 мг/кг)	4 мес	Продолжен прием 6-меркаптопурина. Нет данных о течении РС
Shirah B. и соавт., 2024 [24]	Ж., 41 год	РА, серопозитивный	Метотрексат	1 год	Перевод на метотрексат
Alnasser Alsukhni A. и соавт., 2016 [25]	М., 23 года	Хронический увеит, HLA-B27+. Имеет семейный анамнез по РС	Метотрексат, циклоспорин, азатиоприн	Несколько недель	Назначение метилпреднизолона. Через 6 мес — обострений нет
Engel S. и соавт., 2020 [26]	М., 51 год	ПсА	Фумарат, циклоспорин, метотрексат	18 мес	При осмотре примерно через 2 года — нарастание неврологической симптоматики (+2 балла по EDSS). Поставлен диагноз первично-прогрессирующего РС
E. Kemanetzoglou и E. Andreadou, 2017 [14]	М., 27 лет	АС	НПВП	3 года	Пульс-терапия ГК. Наблюдение в течение 4 лет с прогрессированием и появлением новых очагов
Собственное наблюдение	Ж., 28 лет	АС, увеит	НПВП	4 года	Пульс-терапия ГК с положительным эффектом. Прогрессирование в течение 3 лет наблюдения. Назначение ПИТРС с переходом в клиническую ремиссию

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; НД — нет данных.

шения были более выраженными, в связи с чем исследование было досрочно прекращено [29]. Эти исследования предоставили доказательства того, что неселективное ингибирование ФНО не только не приносит пользы, но и наносит вред при РС.

S. Skurkovich (США), А. Н. Бойко (Россия) и коллеги провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 45 пациентов с вторично-прогрессирующим РС, которые были рандомизированы на три группы по 15 человек. Пациенты первой и второй групп

пациентов получили короткий курс терапии антителами к ИФН γ и ФНО α соответственно, а третьей группы — плацебо. В ходе 12-месячного наблюдения снижение числа пациентов без прогрессирования РС, уменьшение активных очагов на МРТ, снижение продукции некоторых провоспалительных цитокинов выявлены только у пациентов, получавших антитела к ИФН γ . У пациентов, получивших антитела к ФНО α , изменения не были статистически значимы по сравнению с группой плацебо. Отсутствие резкого ухудшения состояния пациентов на фоне те-

рапии ингибиторами ФНО α , в отличие от предыдущих исследований, авторы связали либо с низкой активностью используемых антител, либо со специфическим отбором пациентов [30].

На сегодняшний день блокаторы ФНО α не используются при РС, однако данная группа препаратов широко применяется при РА, АС, БК и других воспалительных заболеваний, что в части случаев сопровождается развитием демиелинизирующего поражения: РС, оптического неврита, острого поперечного миелита, синдрома Гийена–Барре, синдрома Миллера–Фишера [7, 8]. Такой эффект, по-видимому, связан как раз с плейотропным действием ФНО α . Так, у трансгенных мышей с избыточной экспрессией ФНО α наблюдалась спонтанная демиелинизация [9]. Кроме того, было показано, что селективное ингибирование sTNF улучшает миелинизацию у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефалитом, в то время как при неселективном ингибировании ФНО α аналогичный эффект не наблюдается [31]. Это позволяет предположить, что защитное действие ФНО α опосредовано через tmTNFi TNFR2.

У описанной нами пациентки К. клиническая картина и МРТ-изменения типичны для РС. Мы выявили 1-й тип синтеза при исследовании олигоклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, однако, по данным крупного метаанализа, у 12,3% пациентов с РС олигоклональные антитела отсутствуют [32]. В отличие от других описанных случаев, нашей пациентке был назначен ПИТРС первой линии и за период наблюдения

в течение года клинических обострений не отмечалось, однако по данным нейровизуализации выявлены новые очаги демиелинизации.

Заключение

Необходимо отметить, что демиелинизация — один из возможных, но редких побочных эффектов адалимумаба. Хотя описанные клинические наблюдения демонстрируют связь между приемом блокаторов ФНО α и РС, существует ряд факторов, которые ставят под сомнение такую причинно-следственную связь. Так, Е. Kemanetzoglou и Е. Andreadou [14] приводят шесть аргументов: 1) низкая частота встречаемости РС, несмотря на то что более 2 млн человек принимают блокаторы ФНО α ; 2) сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний и бессимптомная демиелинизация у пациентов с ревматическими заболеваниями еще до терапии блокаторами ФНО α ; 3) демиелинизация вследствие других предыдущих методов лечения (например, метотрексатом); 4) широкий диапазон между началом лечения и появлением демиелинизации (от 5 мес до 4 лет); 5) медленное прогрессирование РС при его развитии на фоне приема ФНО α , что может указывать на защитное действие; 6) отсутствие новых обострений после повторного назначения ФНО α . Из-за нехватки научных данных перед назначением блокаторов ФНО α может быть целесообразно проведение МРТ головного мозга для исключения существующего демиелинизирующего поражения у пациента с аутоиммунным заболеванием. Безусловно, вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765–79. doi: 10.1001/jama.2020.26858. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2211. doi: 10.1001/jama.2021.7928
3. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816–21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
4. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
5. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Aug 1;28(4):988–1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136
6. Antonazzo IC, Raschi E, Vignatelli L, et al. Occurrence of Multiple Sclerosis After Drug

Exposure: Insights From Evidence Mapping. *Drug Saf*. 2017 Sep;40(9):823–34. doi: 10.1007/s40264-017-0551-0

7. Lysandropoulos AP, Du Pasquier RA. Demyelination as a complication of new immunomodulatory treatments. *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun;23(3):226–33. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283398c96
8. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):165–72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1. Epub 2011 Jan 25.
9. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:2–22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038. Epub 2015 Jun 24.
10. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Палашченко АС и др. Патологические и протективные эффекты фактора некроза опухоли-альфа при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10–2):14–20. doi: 10.17116/jnevro201911910214 [Smagina IV, Yelchaninova SA, Palashchenko AS, et al. Pathological and protective effects of tumor necrosis factor-alpha in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov*

Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(10–2):14–20. doi: 10.17116/jnevro201911910214 (In Russ.)].

11. Kalliolias GD, Ivashkin LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10.
12. Vulliamoz M, Brand S, Juillerat P, et al; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. TNF-Alpha Blockers in Inflammatory Bowel Diseases: Practical Recommendations and a User's Guide: An Update. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:16–26. doi: 10.1159/000506898. Epub 2020 Jul 31.
13. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205–16. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z. Epub 2022 Mar 10.
14. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Apr;17(4):36. doi: 10.1007/s11910-017-0742-1
15. Rojas-Carabali W, Boada-Robayo L, Chacon-Zambrano D, et al. Multiple Sclerosis in a Patient with Intermediate Uveitis and Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Adalimumab: A Case Report. *Ocul*

Immunol Inflamm. 2023 Nov;31(9):1873-6. doi: 10.1080/09273948.2022.2113800. Epub 2022 Sep 23.

16. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol.* 2007 Jan;34(1):239-40; discussion 240.

17. Tan H, Zhou L, Zhao C, et al. Multiple sclerosis associated with adalimumab use in ankylosing spondylitis. *Neurol Sci.* 2024 Aug;45(8):4055-8. doi: 10.1007/s10072-024-07514-8. Epub 2024 Apr 10.

18. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, et al. New-onset multiple sclerosis associated with adalimumab treatment in rheumatoid arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2013 Feb;32(2):271-5. doi: 10.1007/s10067-012-2113-2. Epub 2012 Nov 14.

19. Khosravi S, Zamani B, Motamed MR, Akhoundi FH. Adalimumab-induced CNS demyelination in a patient with multiple pre-existing autoimmune diseases: Treatment contemplation. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2025 Jan 16;9(1):75-8. doi: 10.1093/mrcr/rxae069

20. Chighizola CB, Ferrito M, Marelli L, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis, Uveitis and Multiple Sclerosis: Description of Two Patients and Literature Review. *Biomedicine.* 2022 Aug 21;10(8):2041. doi: 10.3390/biomedicine10082041

21. Sökmen O, Göcmen R, Tuncer A. Multiple Sclerosis – Like Demyelinating Lesions During Adalimumab Treatment in a Case with Crohn's

Disease. *Noro Psikiyatr Ars.* 2022 Feb 21;59(4):342-4. doi: 10.29399/npa.27973

22. Uygunoglu U, Uluduz D, Tascilar K, Saip S. Multiple sclerosis during adalimumab treatment in a case with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2014 Jan;34(1):141-3. doi: 10.1007/s00296-012-2625-8. Epub 2012 Dec 27.

23. Hare NC, Hunt DP, Venugopal K, et al. Multiple sclerosis in the context of TNF blockade and inflammatory bowel disease. *QJM.* 2014 Jan;107(1):51-5. doi: 10.1093/qjmed/hcr237. Epub 2012 Jan 12

24. Shirah B, Altwirgi S, Faridoun I, Alghamdi S. Adalimumab-induced central nervous system demyelination in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuroradiol J.* 2024 Apr;37(2):234-6. doi: 10.1177/19714009231173102. Epub 2023 Apr 26.

25. Alnasser Alsukhni R, Jriekh Z, Aboras Y. Adalimumab Induced or Provoked MS in Patient with Autoimmune Uveitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med.* 2016;2016:1423131. doi: 10.1155/2016/1423131. Epub 2016 Oct 20.

26. Engel S, Luessi F, Mueller A, et al. PPMS onset upon adalimumab treatment extends the spectrum of anti-TNF- α therapy-associated demyelinating disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Jan 2;13:1756286419895155. doi: 10.1177/1756286419895155

27. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011

Aug;25(4):549-67. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.004

28. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology.* 1996 Dec;47(6):1531-4. doi: 10.1212/wnl.47.6.1531

29. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):457-65.

30. Skurkovich S, Boiko A, Beliaeva I, et al. Randomized study of antibodies to IFN-gamma and TNF-alpha in secondary progressive multiple sclerosis. *Multi Scler.* 2001 Oct;7(5):277-84. doi: 10.1177/135245850100700502

31. Brambilla R, Ashbaugh JJ, Magliozzi R, et al. Inhibition of soluble tumour necrosis factor is therapeutic in experimental autoimmune encephalomyelitis and promotes axon preservation and remyelination. *Brain.* 2011 Sep;134(Pt 9):2736-54. doi: 10.1093/brain/awr199

32. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Aug;84(8):909-14. doi: 10.1136/jnnp-2012-304695. Epub 2013 Feb 21.

Поступила / отрцензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

16.02.2025 / 18.05.2025 / 19.05.2025

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.

Таппахов А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>

Николаева Т.Я. <https://orcid.org/0000-0002-4201-8570>

Конникова Э.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9120-3115>

Умеренные когнитивные нарушения вследствие цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера

Парфенов В.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б.,
Гринюк В.В., Захаров В.В., Шевцова К.В.

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

Когнитивные нарушения (КН) — одна из наиболее частых причин инвалидности людей пожилого возраста. На протяжении нескольких лет деменции предшествуют умеренные КН (УКН), которые характеризуются снижением памяти и/или других когнитивных функций, но не приводят к существенному снижению повседневной активности. УКН наиболее часто вызваны болезнью Альцгеймера (БА) или цереброваскулярным заболеванием либо их сочетанием. Для сосудистых КН, вызванных церебральной микроангиопатией, характерны неамнестические подтипы УКН, для БА — монофункциональный амнестический подтип. Для установления БА в качестве причины УКН могут быть использованы биологические маркеры в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), такие как низкий уровень $A\beta_{42}$, рост соотношения $A\beta_{40}/A\beta_{42}$, повышение содержания общего и фосфорилированного тау-протеина, а также позитронно-эмиссионная томография (патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге). Представлены наблюдения пациентов с УКН, в которых исследование биологических маркеров БА позволило установить у одного пациента БА, у другого — сосудистые УКН. Для предупреждения прогрессирования КН рекомендуются коррекция сосудистых факторов риска, регулярная физическая и умственная активность. В последние годы показана эффективность антиамилоидных моноклональных антител при УКН вследствие БА. Обсуждаются результаты многоцентровых плацебоконтролируемых исследований препарата Проспекта при сосудистых КН. В настоящее время ранняя диагностика и эффективное лечение УКН представляют собой одно из актуальных направлений в неврологии.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера; антиамилоидные моноклональные антитела; Проспекта.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Гришина ДА, Локшина АБ, Гринюк ВВ, Захаров ВВ, Шевцова КВ. Умеренные когнитивные нарушения вследствие цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):77–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-77-83

Mild cognitive impairment due to cerebrovascular disease and Alzheimer's disease

Parfenov V.A., Grishina D.A., Lokshina A.B.,
Grinyuk V.V., Zakharov V.V., Shevtsova K.V.

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

Cognitive impairment (CI) is one of the most common causes of disability in the elderly. For several years before dementia develops, it is often preceded by mild cognitive impairment (MCI), which is characterized by reduced memory and/or other cognitive functions without significant decline in daily activities. The most common causes of MCI are Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease, or a combination of both. Vascular cognitive impairment caused by cerebral microangiopathy is typically represented by non-amnestic MCI subtypes, whereas AD usually presents as a single-domain amnestic subtype. To establish AD as the cause of MCI, biological markers in the cerebrospinal fluid (CSF) can be used, such as low $A\beta_{42}$ levels, elevated $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ ratio, increased total and phosphorylated tau protein levels, and positron emission tomography (PET) indicating pathological accumulation of beta-amyloid and tau protein in the brain.

This paper presents case reports of patients with MCI, in whom analysis of AD biomarkers made it possible to diagnose AD in one patient and vascular MCI in another. Prevention of cognitive decline progression involves the correction of vascular risk factors and maintaining regular physical and cognitive activity. In recent years, the efficacy of anti-amyloid monoclonal antibodies has been demonstrated in patients with MCI due to AD. The results of multicenter placebo-controlled trials of the drug Prospekta in vascular cognitive impairment are discussed. Currently, early diagnosis and effective treatment of MCI represent one of the most important areas in neurology.

Keywords: vascular cognitive impairment; Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease; anti-amyloid monoclonal antibodies; Prospekta.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Grishina DA, Lokshina AB, Grinyuk VV, Zakharov VV, Shevtsova KV. Mild cognitive impairment due to cerebrovascular disease and Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):77–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-77-83

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из наиболее частых причин инвалидности людей пожилого возраста. Выраженные КН (большое нейрокогнитивное расстройство, деменция), по данным на 2019 г., отмечаются у 55 млн человек, а в 2050 г. могут они развиться у 139 млн человек [1]. Деменция служит одной из наиболее частых причин смертности в пожилом возрасте и приводит к большим экономическим потерям, вызывает существенное снижение качества жизни не только самих пациентов, но и их родственников, близких людей и ухаживающего персонала [1, 2].

На протяжении нескольких лет деменции предшествуют умеренные КН (УКН) [3–5]. В настоящее время показано, что прогрессирование КН, развитие деменции может быть замедлено на основе мультимодальной нелекарственной терапии [6, 7] и болезнь-модифицирующей терапии при болезни Альцгеймера (БА) [8, 9]. Поэтому ранняя диагностика и эффективное лечение УКН представляют собой одно из актуальных направлений современной неврологии.

Умеренные когнитивные нарушения

УКН характеризуются снижением памяти и/или других когнитивных функций (КФ) по мнению пациента и/или его близких (по данным специального опроса), которое выходит за рамки возрастной нормы (по данным нейропсихологического обследования или клинической оценки), но не приводит к существенному снижению повседневной активности [3–5, 10]. Пациенту приходится прилагать больше усилий для решения тех задач в профессиональной, бытовой и социальной жизни, с которыми раньше он легко справлялся, что вызывает дискомфорт у него и/или у его близких.

В отличие от выраженных КН (деменции), при УКН пациент испытывает, по сравнению с прошлым, лишь незначительные затруднения, которые существенно не ограничивают его функциональные возможности и не вызывают значимых трудностей в повседневной жизни. В отличие от субъективных КН, при УКН их наличие подтверждается снижением КФ как по мнению пациента и/или его близких, так и по данным нейропсихологического тестирования или клинической оценки.

Распространенность УКН увеличивается с возрастом и составляет 6,7% в возрастной группе 60–64 года, 8,4% — в 65–69 лет, 10,1% — в 70–74 года, 14,8% — в 75–79 лет и 25,2% — в 80–84 года [5].

В настоящее время известно почти 100 факторов риска развития и прогрессирования КН, среди которых ведущую роль играют увеличение возраста и наследственная предрасположенность. Как минимум 10 факторов носят потенциально обратимый характер: артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, хроническая почечная недостаточность, курение, низкий уровень образования, низкая физическая активность, ожирение, депрессия;

между многими факторами риска существует взаимное влияние, поэтому их сочетание повышает вероятность развития КН [11].

Диагностика УКН основывается на наличии жалоб на снижение КФ как от самого пациента, так и от его окружающих (родственников, близких), результатах нейропсихологических тестов и результатах оценки влияния КН на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) активность [3–5, 10]. При выявлении КН с целью установления их потенциальных причин и исключения сопутствующих состояний/заболеваний, усугубляющих КН, необходимо проведение лабораторного обследования, включая общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование липидного профиля, оценку сывороточных уровней гормонов щитовидной железы, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. Пациентам с КН необходимо оценивать эмоциональную сферу (тревожность, депрессию) и другие нервно-психические расстройства. В части случаев УКН вызваны эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией), стрессовыми событиями, хроническими болевыми синдромами, осложнением от приема лекарственных средств. В таких случаях их эффективное лечение и отказ от приема некоторых лекарственных средств могут привести к нормализации КФ.

Нейровизуализация: компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет выявить вероятную причину УКН в случае некоторых заболеваний (цереброваскулярные заболевания — ЦВЗ, рассеянный склероз, опухоль, нормотензивная гидроцефалия и др.). При этом следует учитывать, что в пожилом и старческом возрасте при МРТ часто обнаруживаются как атрофические изменения, так и легкая либо умеренная церебральная микроангиопатия (проявления ЦВЗ), которые во многих случаях не позволяют объяснить наличие КН.

В настоящее время для установления БА в качестве причины КН могут быть использованы биологические маркеры, которые характеризуются снижением концентрации бета-амилоида (низкий уровень Аβ₄₂, рост соотношения Аβ₄₀/Аβ₄₂) и повышением уровней общего (tTau) и фосфорилированного (pTau) тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также патологическим накоплением бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [12, 13]. В нашей стране начинают использоваться биологические маркеры БА в ЦСЖ, собственный опыт показывает эффективность их использования для диагностики БА у пациентов с КН [14–16].

В зависимости от преобладания нарушений определенных КФ выделяют монофункциональный амнестический подтип (изолированное нарушение памяти), полифункциональный амнестический подтип (нарушение памяти и других КФ), монофункциональный неамнестический подтип (нарушение праксиса, гнозиса или другой КФ при

сохранности памяти), полифункциональный неамнестический подтип (нарушение нескольких КФ при относительной сохранности памяти).

Риск развития деменции у пациентов с УКН в течение ближайших 2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с их сверстниками без УКН, однако почти в каждом пятом случае УКН могут регрессировать [5]. В таких случаях наиболее вероятно, что УКН были связаны с эмоциональными нарушениями или носили функциональный характер [17].

УКН вследствие ЦВЗ

Сосудистые КН (СКН) могут быть вызваны перенесенным инфарктом головного мозга, субарахноидальным или внутримозговым кровоизлиянием, а также гипоперфузией и церебральной микроангиопатией (ЦМА), которая проявляется лакунарными инфарктами в белом веществе и/или подкорковых ядрах, ишемическими изменениями белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия), расширением периваскулярных пространств, корковыми микроинфарктами, корковыми и подкорковыми микрокровоизлияниями [18].

В тех случаях, когда КН вызваны перенесенным инфарктом или кровоизлиянием, их проявления определяются локализацией поражения, вовлеченностью стратегически важных для КФ областей головного мозга [18]. Для КН, вызванных ЦМА и гипоперфузией, характерны нарушения управляющих функций, замедленность умственной деятельности, снижение концентрации внимания при относительно сохранности памяти. В целом, при СКН чаще всего наблюдаются полифункциональные неамнестические подтипы УКН, не характерен монофункциональный амнестический подтип. В тех случаях, когда ЦВЗ сочетается с БА, в структуре КН часто наблюдаются нарушения памяти (амнестические варианты), характерные для БА.

КТ и МРТ головного мозга позволяют выявить перенесенные инсульты и основные проявления ЦМА: гиперинтенсивность белого вещества сосудистого происхождения (лейкоэнцефалопатию, лакуны, церебральные микрокровоизлияния, корковый поверхностный сидероз, расширенные периваскулярные пространства и церебральные микроинфаркты) [19, 20]. Увеличение выраженности каждого из нейровизуализационных признаков ЦМА, а также комбинации различных признаков ассоциированы с увеличением выраженности КН, а также с риском развития деменции и утратой независимости [19, 20].

Подтверждением сосудистого генеза КН могут служить гиперинтенсивность белого вещества (2-я и 3-я степени по шкале Fazekas), выраженное расширение периваскулярных пространств, множественные (две и более) лакуны и/или незавершенные лакунарные инфаркты, множественные (два и более) церебральные микрокровоизлияния [19, 20].

Исключить БА у пациента с СКН позволяет исследование биологических маркеров БА в ЦСЖ, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 76 лет, обратилась в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета в январе 2023 г. с жалобами на снижение концентрации внимания, памяти на

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):77–83

текущие события, замедленность мышления в течение двух лет. Пациентка может забыть о запланированных делах, встречах, местоположении предметов, несколько раз забывала закрыть дверь, ей стало сложно усваивать новую информацию. Однако нет существенных нарушений повседневной бытовой и социальной активности. У пациентки высшее образование, по специальности инженер. В настоящее время на пенсии. Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа, АГ, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Принимает регулярно инсулин, валсартан 80 мг/сут в сочетании с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, аспирин 150 мг/сут. Поддерживает артериальное давление (АД) на уровне 130/80 мм рт. ст.

Рост — 172 см, масса тела — 85 кг. Пациентка в сознании, контактна, ориентирована в месте и времени. Фон настроения несколько снижен. Краниальная иннервация без патологии, выявляются умеренные рефлексы орального автоматизма. Парезов нет, сухожильные рефлексы оживлены. Неустойчива в позе Ромберга. Походка с несколько расширенной базой, некоторые затруднения при поворотах. По Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) — 26 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции (ШОЛД) — 14 из 18 баллов. Тест рисования часов — 7 из 10 баллов. Тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 6 слов и 5 с подсказкой (всего 11 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 7 слов и 4 с подсказкой (всего 11 слов). Умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис. Беглость речи умеренно снижена (в тесте литературных ассоциаций назвала 9 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 13). Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена (одна фонематическая подсказка). Тест соединения цифр (часть А) — 68 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 200 с. По шкале депрессии Бека — 13 баллов (легкая депрессия), по шкале личностной тревоги Спилбергера — 28 баллов (низкий уровень), по шкале ситуационной тревоги — 38 баллов (умеренная выраженность). Таким образом, диагностирован полифункциональный неамнестический тип УКН, указывающий на преимущественную дисфункцию корково-подкорковых связей.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина B_{12} , фолиевой кислоты в норме. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы выявлен стеноз бифуркации сонных артерий до 50% диаметра.

При МРТ головного мозга (рис. 1) обнаружены признаки выраженной церебральной микроангиопатии (3-я степень по шкале Fazekas), умеренное диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, складчатость продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия 1-й степени).

Проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601), при котором выявлен нормальный уровень бета-амилоида ($A\beta_{42}$ — 2316 пг/мл при норме ≥ 1030 пг/мл), нормальный уровень $t\tau$ (271,3 пг/мл при норме ≤ 300 пг/мл) и $p\tau$ (23,72 пг/мл при норме ≤ 27 пг/мл).

Данные анамнеза, неврологического и нейропсихологического обследования, МРТ и исследования биомаркеров в ЦСЖ позволили диагностировать наличие сосудистых УКН.

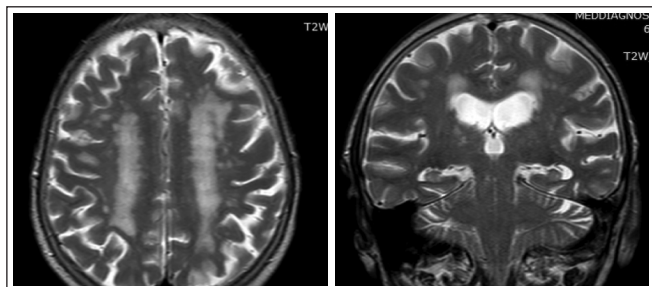


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М., 76 лет: признаки церебральной микроангиопатии (3-я степень по шкале Fazekas), легкая атрофия медиальных отделов височной доли (1-я степень)

Fig. 1. Brain MRI of patient M., age 76: signs of cerebral microangiopathy (Fazekas grade 3), mild medial temporal lobe atrophy (grade 1)

БА как причина УКН

БА — самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящих к развитию УКН. К сожалению, в нашей стране БА, особенно на стадии УКН, диагностируется очень редко, имеющиеся данные о наличии БА менее чем у 10 тыс. населения отражают проблему низкой диагностики этого заболевания, реальное число пациентов с БА может превышать 1,5 млн человек [3, 4].

БА на стадии УКН в большинстве случаев проявляется монофункциональным амнестическим вариантом, вызванным преимущественным поражением гиппокампа и теменно-височных отделов головного мозга. Страдает эпизодическая память на текущие события при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению). При нейропсихологическом обследовании отмечается существенная разница между непосредственным (после заучивания) и отсроченным (через некоторое время после заучивания) воспроизведением в виде уменьшения количества слов при отсроченном воспроизведении, подсказки при воспроизведении не улучшают результаты теста, нарушена избирательность памяти, при попытке вспомнить наблюдаются влечения постороннего материала.

В более редких случаях БА на стадии УКН проявляется логопенической формой первичной прогрессирующей афазии и синдромом задней корковой атрофии, который характеризуется зрительными нарушениями по типу зрительной симульной, пространственной и предметной агнозии, апраксией зрения. На стадии УКН возможны и атипичные варианты БА — другие формы первичной прогрессирующей афазии (семантическая и аграмматическая), синдром кортикобазальной дегенерации, поведенческий и дисрегуляторный варианты. Дебют БА с более редкими клиническими проявлениями связан с преобладанием альцгеймеровской патологии в других отделах головного мозга.

При МРТ и КТ головного мозга у пациентов с БА в височной, теменной и лобной долях могут быть обнаружены атрофические изменения мозга, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей, в гиппокампе, однако следует учитывать, что атрофические процессы на-

блюдаются у людей пожилого и старческого возраста и в норме [5].

В настоящее время точный диагноз БА на стадии УКН может быть установлен при исследовании биологических маркеров заболевания в ЦСЖ [12, 13]. С появлением в течение последних двух лет в России систем оценки биологических маркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (tTau и pTau) стало возможным использовать это в клинической практике. Установлено 90% соответствие показателей ЦСЖ (система Elecsys CSF) данным визуализации церебрального бета-амилоида с помощью позитронно-эмиссионной томографии, которая представляет собой самый точный метод оценки БА, что указывает на высокий уровень специфичности данных исследований ЦСЖ [13]. В ЦСЖ снижается концентрация бета-амилоида из-за его отложения в головном мозге, но повышается содержание тау-протеина, что отражает дегенеративный процесс в головном мозге.

Установить БА у пациента с УКН позволяет исследование биологических маркеров БА в ЦСЖ, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 72 лет, обратилась в КНБ Сеченовского Университета в октябре 2024 г. в сопровождении супруга с жалобами на снижение памяти на текущие и недавние события в течение последнего года. Стала забывать названия лекарств, путаться в датах, иногда возникают трудности при подборе нужного слова в разговоре. Нет существенных нарушений повседневной бытовой и социальной активности. Пациентка имеет среднее техническое образование, по специальности инженер. Сопутствующие заболевания: АГ в течение последних 15 лет, принимает регулярно валсартан 80 мг/сут, поддерживает АД на уровне 130/80 мм рт. ст.

Рост — 165 см, масса тела — 75 кг. Пациентка в сознании, краниальная иннервация без патологии, выявляется ладонно-подбородочный рефлекс. Парезов, расстройств чувствительности и координации нет. Тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 4 слова и 5 с подсказкой (всего 9 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 2 слова и 5 слов с подсказкой (всего 7 слов). Легкие трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис. Беглость речи умеренно снижена (в тесте литеральных ассоциаций называет 6 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 11). Номинативная функция речи (называние изображений предметов) легко нарушена (8 фонематических подсказок при норме до 5). КШОПС — 24 из 30 баллов, ШЮЛД — 15 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов (норма). Тест соединения цифр (часть А) — 65 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 108 с. По шкале депрессии Бека — 12 баллов (легкая депрессия), по шкале личностной тревоги Спилберга — 40 баллов, ситуационной тревоги — 38 баллов (умеренная выраженность). Таким образом, диагностирован амнестический вариант УКН, указывающий на признаки дисфункции гиппокампа, височных отделов коры головного мозга, корково-подкорковых связей.

В общем анализе и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений.

Уровни витамина B_{12} , фолиевой кислоты в норме. ЭКГ — синусовый ритм. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы выявлены признаки легкого стеноза сонных артерий.

При МРТ головного мозга (рис. 2) обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (1-я степень по шкале Fazekas), умеренное диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, атрофия гиппокампов (1–2-й степени).

Проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601), при котором выявлено снижение уровня бета-амиоида ($A\beta_{42}$ — 659,6 пг/мл при норме ≥ 1030 пг/мл), повышение уровня $t\tau$ (414,1 пг/мл при норме ≤ 300 пг/мл) и $p\tau$ (42,32 пг/мл при норме ≤ 27 пг/мл), повышенные отношения $t\tau/A\beta_{1-42}$ — 0,628 (норма $\leq 0,28$) и отношения $p\tau/A\beta_{1-42}$ — 0,064 (норма $\leq 0,023$).

Данные анамнеза, нейропсихологического обследования, нейровизуализационных изменений и исследования биомаркеров в ЦСЖ позволили диагностировать БА с поздним началом на стадии УКН, полифункциональный амнестический тип.

Необходимо отметить, что у пациентов с сосудистыми КН почти в $2/3$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $1/3$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [21].

Терапия УКН

Для профилактики деменции пациентам с УКН рекомендуются отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня АД, эффективное лечение СД (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 [2]. Наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии, что показывают результаты длительного наблюдения людей пожилого возраста [6, 7].

В последнее время начинают использоваться антиамилоидные моноклональные антитела, действие которых направлено на профилактику прогрессирования БА [22]. В настоящее время доказана эффективность Леканемаба в отношении замедления прогрессирования БА на стадии УКН и легкой деменции [23]. Недавно опубликованы данные об эффективности еще одного антиамилоидного препарата — Донанемаба [9]. Применение этих препаратов рекомендуется только на стадии УКН и легкой деменции вследствие БА, подтвержденной наличием биологических маркеров заболевания [24]. Если пациент имеет субъективные КН, рекомендуется его динамическое наблюдение

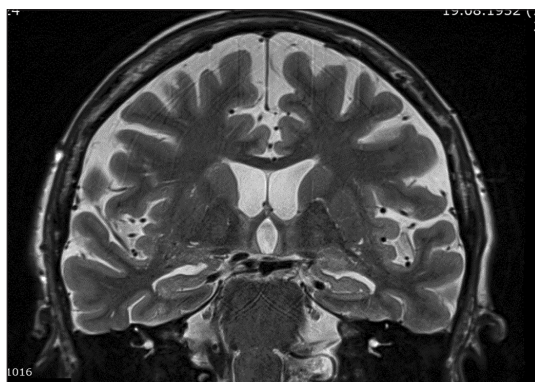


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки К., 72 лет: признаки диффузной атрофии головного мозга, атрофия медиальных отделов височной доли (2-я степень)

Fig. 2. Brain MRI of patient K., age 72: signs of diffuse brain atrophy, medial temporal lobe atrophy (grade 2)

и при прогрессировании до степени УКН обсуждение вопроса о начале антиамилоидной терапии. Многие вопросы эффективности и безопасности новых антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [25, 26].

Для улучшения КФ у пациентов с УКН часто используются ноотропные средства. Только у небольшой части из этих средств эффективность и безопасность изучались на основе многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. В нашей стране в течение последних лет такие исследования проведены с препаратом Проспекта, в состав которого входят аффинно очищенные, модифициро-

ванные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (S100B) [27], полученные с применением специальной градуальной технологии.

В двух многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях показаны эффективность и безопасность препарата Проспекта при сосудистых УКН [28, 29].

В многоцентровое (28 клинических центров) двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата Проспекта включались пациенты с УКН в возрасте от 45 до 80 лет, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) от 3 до 6 мес назад [28]. В дополнение к основной терапии по профилактике ИИ 135 пациентов принимали препарат Проспекта по 2 таблетки 2 раза в день в течение 24 нед, 140 пациентов получали плацебо (ПЛ). Суммарный балл по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) за 24 нед применения препарата Проспекта увеличился на $3,8 \pm 2,4$ балла по сравнению с $3,1 \pm 2,9$ балла в группе ПЛ ($p=0,0445$). Повышение уровня функциональной активности по шкале Бартел через 24 нед лечения отмечено у большинства (90,1%) пациентов в группе препарата Проспекта и реже (80,3%) в группе ПЛ ($p=0,034$). В группе препарата Проспекта показатели качества жизни (по шкале SS-QOL) повышались значимо чаще ($p=0,0016$), чем в группе ПЛ. Частота нежелательных явлений (НЯ) в группе препарата Проспекта не превышала частоту НЯ в группе ПЛ.

В многоцентровое (28 клинических центров) двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование включались пациенты с УКН в возрасте 40–75 лет в остром периоде (в течение 72 ч от начала) ИИ в каротидном бассейне [29]. В дополнение к основной терапии по профилактике ИИ 129 пациентов принимали препарат Проспекта по 2 таблетки 2 раза в день в течение 24 нед, 121 пациент получал ПЛ. В группе препарата Проспекта в течение 90 дней выраженность КН по MoCA увеличилась с $20,7 \pm 3,5$ до $24,6 \pm 2,9$ балла, в группе ПЛ — с $21,7 \pm 2,4$ до $24,5 \pm 3,0$ балла ($p=0,0006$). Частота НЯ в группе препарата Проспекта (26,0%) значимо не превышала частоту НЯ в группе ПЛ (23,0%; $p=0,656$).

Полученные данные показывают, что препарат Проспекта улучшает КФ при назначении как в остром, так и в отдаленном периоде ИИ. Применение препарата Проспекта характеризуется высоким профилем безопасности, что особенно важно для пациентов, перенесших ИИ и имеющих высокий риск повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Ранняя диагностика и эффективное лечение УКН приобретают все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания или его отдельных проявлений и привести к снижению частоты развития инсульта и деменции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024. Available at: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024>
2. 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.
3. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB et al. Dementia. Guidance for doctors. 3rd ed. Moscow: Medpress-inform; 2011 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва, Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairments. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
5. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: 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.
6. 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.
7. Ornish D, Madison C, Kivipelto M, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Jun 7;16(1):122. doi: 10.1186/s13195-024-01482-z
8. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, et al. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2024 Aug;45(8):3583-97. doi: 10.1007/s10072-024-07477-w. Epub 2024 Apr 3.
9. 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
10. Kasper S, Bancher C, Eckert A, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Oct;21(8):579-94. doi: 10.1080/15622975.2019.1696473. Epub 2020 Feb 5.
11. Markus HS, Schmidt R. Genetics of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):765-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020379
12. 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
13. 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.
14. 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: 10.14412/2074-2-110-116 (In Russ.)].
15. 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.)].
16. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ и др. 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, Griniuk VV, et al. 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.)].
17. Ball HA, McWhirter L, Ballard C, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):2895-2903. doi: 10.1093/brain/awaa224
18. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
19. Dabette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):81-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3122
20. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):170-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026170. Epub 2019 Nov 8.
21. Gong L, Liu XY, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15;8(5):7701-9.
22. 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.
23. 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;29:100657.

doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657

24. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2024 Feb;94:102203.

doi: 10.1016/j.arr.2024.102203. Epub 2024 Jan 20.

25. 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.

26. Инструкция по медицинскому применению препарата «Проспекта». Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (дата обращения 12.03.2025).

[Instructions for medical use of the drug

“Prospekta”. State Register of Medicines.

Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (accessed 12.03.2025) (In Russ.)].

27. Белова АН, Богданов ЭИ, Вознюк ИА и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):33-9.

doi: 10.17116/jnevro202112105133

[Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(5):33-9. doi: 10.17116/jnevro202112105133 (In Russ.)].

28. Хасанова ДР, Якупова АА, Камчатнов ПР и др. Терапия когнитивных нарушений у пациентов с инфарктом мозга

в системе внутренних сонных артерий: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):24-32. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32

[Khasanova DR, Yakupova AA, Kamchatnov PR, et al. Treatment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction in the internal carotid arteries circulation system: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(1):24-32. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-24-32 (In Russ.)].

29. Kim BH, Kim S, Nam Y, et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Transl Neurodegener.* 2025 Jan 27;14(1):6. doi: 10.1186/s40035-025-00465-w

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.04.2025 / 25.05.2025 / 26.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Материя Медика». 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 Materia Medica. 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.

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>

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

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

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

Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии



Гришина Д.А., Локшина А.Б., Метелкина Е.А.

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

Нарастающая с каждым годом тенденция к старению населения сопровождается ростом распространенности когнитивных нарушений (КН) разной степени тяжести. Основными причинами КН являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые нарушения и их сочетание. Показано, что установление точной причины КН имеет большое значение для правильного ведения пациентов и прогноза заболевания. Приведены современные принципы диагностики и лечения синдрома умеренных КН (УКН). Показано, что нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии деменции в пожилом возрасте. Важность раннего выявления КН на стадии УКН обусловлена тем, что своевременная диагностика этих расстройств расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, что может отсрочить или даже предотвратить наступление деменции. Представлено наблюдение пациентки с полифункциональным амнестическим типом синдрома УКН, в этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. При исследовании цереброспинальной жидкости обнаружены биомаркеры БА, что позволило поставить диагноз БА с поздним началом на додементной стадии. Анализируются возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии КН, место холина альфосцерата и цитиколина в лечении КН. Обсуждаются вопросы повышения приверженности пациентов лечению КН путем назначения новой удобной формы выпуска препаратов Нооцил (флакон 240 мл, жидкая форма цитиколина для приема внутрь) и Церпехол (флакон 240 мл, жидкая форма холина альфосцерата для приема внутрь), данные формы также могут использоваться при нарушениях глотания.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; холина альфосцерат; цитиколин; Церпехол; Нооцил.

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Локшина АБ, Метелкина ЕА. Возможности дифференциальной диагностики сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера на додементной стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-84-91

Opportunities for differential diagnosis of vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease at the predementia stage

Grishina D.A., Lokshina A.B., Metelkina E.A.

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

The steadily increasing aging of the population is accompanied by a growing prevalence of cognitive impairment (CI) of varying severity. The main causes of CI are Alzheimer's disease (AD), vascular impairment, and their combination. It has been shown that establishing the exact etiology of CI is crucial for appropriate patient management and disease prognosis. The paper outlines current principles for the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment (MCI) syndrome. It is demonstrated that the nosological structure of MCI generally corresponds to the etiology of dementia in the elderly. Early detection of CI at the MCI stage is important because timely diagnosis broadens the potential for secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of dementia.

A clinical observation is presented of a female patient with a polyfunctional amnestic type of MCI syndrome, with both vascular and neurodegenerative mechanisms considered as potential etiological factors. Examination of the cerebrospinal fluid revealed biomarkers of AD, which enabled a diagnosis of late-onset AD at the predementia stage. The paper also analyzes the capabilities of modern neuroprotective and symptomatic therapies for CI, and the role of choline alfoscerate and citicoline in CI treatment.

The discussion includes ways to improve patient adherence to CI treatment using newly available dosage forms such as Noocil (240 ml bottle, oral liquid form of citicoline) and Cerpehol (240 ml bottle, oral liquid form of choline alfoscerate), which can also be used in patients with swallowing difficulties.

Keywords: cognitive impairment; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular cognitive impairment; choline alfoscerate; citicoline; Cerpehol; Noocil.

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Lokshina AB, Metelkina EA. Opportunities for differential diagnosis of vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease at the predementia stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-84-91

Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом распространенности когнитивных нарушений (КН) разной степени тяжести [1–6]. В мире выраженными КН (деменцией) страдают более 50 млн человек, в ближайшие 25 лет ожидается возрастание данного показателя до 152 млн [1]. Распространенность деменции неуклонно увеличивается с возрастом. По данным популяционных исследований Всемирной организации здравоохранения, в странах Европы и Америки среди лиц в возрасте 60–64 лет деменция выявлялась в 0,93–1,05% случаев, а в группе лиц 90 лет и старше – в 36,32–37,95% [2]. Не менее 10–15% лиц старше 65 лет имеют КН, не достигающие выраженности деменции [3]. Основными причинами КН являются болезнь Альцгеймера (БА), хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и их сочетание [3, 6–10]. Хронические ЦВЗ часто сочетаются с нейродегенеративными заболеваниями [11]. Результаты клинико-патологических сопоставлений свидетельствуют, что у 40% пациентов с БА обнаруживается значимое сосудистое поражение головного мозга (инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериолосклероз), у 44% пациентов выявляется БА в сочетании с другой нейродегенеративной патологией и сосудистым поражением головного мозга и только в 9% случаев была обнаружена изолированная патология, характерная для БА [12]. По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при БА начинается не менее чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов (доклиническая стадия). Деменция в большинстве случаев развивается на финальной стадии основного заболевания, когда компенсаторные возможности головного мозга исчерпаны. Поэтому особое внимание врачей и исследователей в последние десятилетия привлекают недементные КН. Их выраженность может варьировать от субъективного когнитивного снижения до синдрома умеренных КН (УКН) [1–4, 6, 9–10].

УКН представляют собой расстройства когнитивных функций (КФ), которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но могут вызывать затруднения в наиболее сложных видах повседневной деятельности [6, 13–16]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 лет до 25,2% в возрасте 80–84 лет [14]. В России распространенность УКН среди амбулаторных пациентов 60 лет и старше достигает 49,6% [5]. Частота перехода УКН в деменцию составляет до 15% случаев в течение двух лет и в 3,3 раза выше у таких пациентов, чем у их сверстников с нормальными показателями КФ. В то же время состояние ряда пациентов с УКН может оставаться стабильным (14–38%), а в отдельных случаях при соответствующей коррекции факторов риска и адекватной терапии наблюдается регресс имеющихся нарушений КФ [14]. Наиболее частой причиной развития УКН является БА, и нозологическая структура УКН в целом соответствует этиологии деменции

в пожилом возрасте [14]. По данным специализированного амбулаторного приема для пациентов с КН Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, сосудистые УКН были выявлены у 63,3% пациентов, УКН, связанные с продромальным периодом БА, – у 12,6% и смешанные УКН (сосудисто-нейродегенеративные) – у 22,9%. У пациентов с сосудистыми УКН было выявлено большое число факторов сосудистого риска в анамнезе, значимо чаще отмечались признаки сосудистых изменений при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, что указывает на значимую роль ЦВЗ в развитии синдрома УКН в российской популяции [16]. Сосудистые факторы риска являются предикторами развития УКН и их трансформации в деменцию. Наличие артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) и вредных привычек в среднем возрасте повышает риск развития деменции в более позднем возрасте на 20–40% [11].

Дифференциальная диагностика сосудистых КН и БА может представлять значительные трудности на стадии УКН. Как правило, она базируется на нейропсихологических, неврологических особенностях и результатах нейровизуализации [16–22]. При этом следует учитывать высокую распространенность коморбидных состояний, когда у одного и того же пациента присутствуют клинические и нейрорадиологические признаки обоих заболеваний. Разработка биомаркеров БА позволила достоверно диагностировать это заболевание на додементном этапе [17, 21, 23]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень $A\beta_{42}$, рост соотношения $A\beta_{40}/A\beta_{42}$) 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 [3, 17, 21, 23]. 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. Возможности современной диагностики УКН хорошо демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 73 лет, при обследовании в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета в марте 2024 г. предъявляла жалобы на тяжесть в голове, повышенную утомляемость при обычной умственной нагрузке. На снижение памяти и сообразительности пациентка самостоятельно не жаловалась, но при расспросе отмечала, что забывает имена давних знакомых, куда кладет свои вещи, иногда затрудняется при подборе слов во время разговора, стала хуже ориентироваться на незнакомых улицах города. Со слов дочери, 2 года назад пациентка не смогла освоить смартфон взамен кнопочного телефона. В быту пациентка адаптирована, ходит

в магазин за покупками, пользуется бытовыми приборами, готовит пищу. Память об отдаленных событиях жизни сохранна.

Из анамнеза жизни: раннее развитие — без особенностей. Травм, операций не было. В течение 15 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. На фоне приема лозартана 50 мг/сут, амлодипина 10 мг/сут АД в пределах 120–140/80–90 мм рт. ст. Из других заболеваний у пациентки отмечаются СД 2-го типа, распространенный атеросклероз. Принимает диабетон, аторвастатин 20 мг/сут. Пациентка имеет высшее образование, по профессии — инженер, в настоящее время на пенсии. Замужем, живет с мужем. АГ и СД отмечались у отца пациентки (умер в 65 лет от ишемического инсульта). У мамы пациентки в пожилом возрасте отмечались выраженные КН.

При осмотре: пациентка повышенного питания — 86 кг при росте 167 см (индекс массы тела — 30,4 кг/м²), окружность талии — 101 см. АД — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 62 в минуту, частота дыхания — 16 в минуту.

Пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и времени. Черепная иннервация интактна, оживление рефлексов орального автоматизма: хоботковый рефлекс, двусторонний симптом Маринеску—Радовичи. Парезов нет. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушена. Координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Походка — без особенностей. Тазовые органы контролирует.

По Краткой шкале оценки психического статуса — 27 из 30 баллов. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) — 24 балла (норма — не менее 26). Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр (часть А) — 85 с (норма до 60 с), тест соединения цифр и букв (часть В) — 150 с (норма — до 90 с), что выходит за допустимые для возраста нормативы. Тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — 10 слов (7 слов назвала самостоятельно, 3 — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 8 слов (самостоятельно назвала 3 слова,

5 слов — с подсказкой). Обнаружено 2 посторонних влечения. Снижена эффективность семантических подсказок, что свидетельствует о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на название лтеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 10 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала 7 слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Легкие нарушения номинативной функции речи (называние предъявляемых предметов), подсказка первого слога помогла вспомнить нужное слово. Бостонский тест называния — 7 фонематических подсказок (норма — до 5 подсказок). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Умеренные импульсивные ошибки при выполнении пробы на конструктивный праксис (стрелки на циферблате неправильной длины и показывают неверное время). Гнозис относительно сохранен. Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (15 баллов из 18 по результату Батарей тестов для оценки лобной дисфункции). В пробе на обобщение на вопрос: «Что общего между пальто и курткой?» пациентка ответила: «Пальто длинное, а куртка короткая». Серийный счет сохранен.

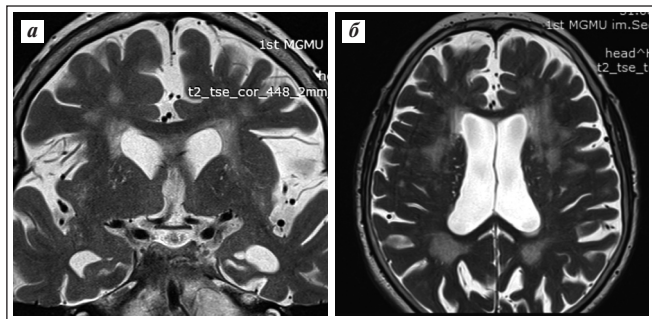
По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 7 баллов, тревога — 8 баллов).

Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования у данной пациентки выявляются умеренные нарушения управляющих лобных функций в сочетании с умеренными расстройствами мнестических функций по «гиппокампальному типу» и легкой амнестической дисфазией. Степень когнитивного дефекта соответствует УКН, так как пациентка сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности.

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В₁₂) и мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин — 6,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 3,9 ммоль/л (норма — 0–2,6 ммоль/л), триглицериды — 2,2 ммоль/л (норма — 0,2–1,7 ммоль/л), уровень глюкозы в крови — 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 7%. Электрокардиография: синусовый ритм, признаки гипертрофии миокарда. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: признаки стенозирующего атеросклероза бифуркации левой общей сонной артерии и левой внутренней сонной артерии до 45–50%, бифуркации правой общей сонной артерии до 30%, правой внутренней сонной артерии до 40%, правой подключичной артерии до 30%.

По данным МРТ головного мозга была обнаружена атрофия коры и атрофия гиппокампов (МТА-3; см. рисунок, а), гиперинтенсивность белого вещества (3-я степень по шкале Fazekas; см. рисунок, б).

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 (Aβ₄₂ — 609,7 пг/мл при норме ≥1030 пг/мл), нормальный уровень общего тау-протеина (tTau; 90,2 пг/мл при норме



МРТ головного мозга пациентки Ф.

а — T2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов; б — T2-взвешенное изображение, аксиальный срез

MRI of the brain of patient F.

а — T2-weighted image, coronal section through the hippocampus region; б — T2-weighted image, axial section

≤ 300 пг/мл) и фосфорилированного тау-протеина (pTau; 8,14 пг/мл при норме ≤ 27 пг/мл), отношение tTau/Ab $_{1-42}$ — 0,134 (норма $\leq 0,28$), отношение pTau/Ab $_{1-42}$ — 0,012 (норма $\leq 0,023$). Общий анализ ЦСЖ — без патологии.

Диагноз: болезнь Альцгеймера с поздним началом. Синдром УКН по полифункциональному амнестическому типу на фоне: атеросклероза церебральных артерий, АГ, СД 2-го типа, ожирения 1-й степени, метаболического синдрома.

Пациентке даны рекомендации по модификации образа жизни: снизить массу тела, увеличить как физическую, так и умственную активность, изменить пищевые привычки и употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы. Рекомендовано вести дневник АД и гликемии. Продолжить антигипертензивную и сахароснижающую терапию, увеличить дозу аторвастатина до 40 мг/сут. Для коррекции КН: Цернехол внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки в течение 3 мес.

При повторном осмотре через 4 мес на фоне данной терапии пациентка и ее родственники отметили уменьшение выраженности субъективных жалоб, повысилась толерантность к умственным и физическим нагрузкам, уменьшилась забывчивость пациентки в быту. Данные нейропсихологического обследования показали положительную динамику: МоСА-тест — 26 баллов (норма), тест соединения цифр (часть А) — 70 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 120 с.

Обсуждение

В клиническом наблюдении представлена пациентка с синдромом УКН, в этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. Причиной цереброваскулярной патологии является многолетнее течение АГ. Помимо АГ, у пациентки также наблюдается дислипидемия. Несмотря на проводимую терапию аторвастатином в дозе 20 мг/сут, целевой уровень триглицеридов ($<1,7$ ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности ($<2,6$ ммоль/л) не достигнут. К факторам, повышающим риск ишемического поражения головного мозга, которые имеются у пациентки, относятся также СД 2-го типа, гемодинамически незначимый ($<70\%$) стеноз сонных артерий, а также абдоминальное ожирение (окружность талии >90 см). Однако наличие базисного сосудистого заболевания является недостаточным условием для диагностики хронического ЦВЗ. Необходимо проанализировать особенности КН и данные нейровизуализации.

В приведенном клиническом случае КН, выявленные при нейропсихологическом обследовании, соответствует синдрому УКН, так как, по словам пациентки и ее дочери, имеется снижение когнитивных способностей, выходящее за пределы возрастной нормы, при сохранности повседневной активности. Признанные скрининговые методики для выявления КН, такие как МоСА-тест, при тестировании нашей пациентки выявляют отклонение от общепринятых норм, что также соответствует диагнозу УКН [4, 13, 15]. УКН в обсуждаемом случае можно отнести к полифункциональному амнестическому типу, так как у пациентки одновременно страдают несколько КФ (память, праксис, речь, управляющие функции и внимание) [14, 16]. В структуре когнитивного дефицита у пациентки обнаружены признаки, отражающие дисфункцию лобно-

подкорковых структур и являющиеся специфичными для сосудистого поражения головного мозга, — снижение темпа познавательной деятельности и нарушения управляющих функций [6, 7, 13, 16]. Это подтверждается в тестах, в которых фиксируются временные параметры когнитивной деятельности. Например, в тесте соединения цифр (часть А) и тесте соединения цифр и букв (часть В) демонстрируется увеличение времени выполнения задания. Кроме того, наблюдалось снижение речевой активности в пробе на литеральные ассоциации (слова букву «с»). Проба на обобщение, «кулак-ребро-ладонь» и тест рисования часов подтверждают наличие «лобной импульсивности»: пациентка в ответ на вопрос о сходстве между предметами озвучивала их различия, допускала ошибки в последовательности движений, неправильно поставила стрелки на циферблате часов.

Сосудистое поражение головного мозга у пациентки подтверждено с помощью МРТ, которая демонстрирует гиперинтенсивность белого вещества (3-й степени по шкале Fazekas) — так называемый лейкоареоз. Лейкоареоз — неспецифический феномен, который может отмечаться при большом круге заболеваний и даже у здоровых пожилых лиц [18]. Однако наряду с пожилым возрастом фактором риска лейкоареоза является хроническое ЦВЗ, вызванное патологией сосудов небольшого калибра [18]. Учитывая пожилой возраст пациентки, длительный анамнез АГ, СД 2-го типа, сосудистая природа лейкоареоза в данном случае не вызывает сомнений. Кроме того, во многих исследованиях показана очевидная связь между лейкоареозом и когнитивными симптомами лобной дисфункции [19].

Наряду с КН, специфичными для сосудистого поражения мозга, у пациентки обнаружен дефект эпизодической памяти (недостаточность запоминания новой информации). При нейропсихологическом обследовании в тесте «12 слов» отмечался дефицит отсроченного воспроизведения заучиваемых слов со снижением эффективности стратегии запоминания (подсказок при воспроизведении): пациентка после интерферирующей паузы не вспомнила 4 из 12 слов. Кроме того, пациентка давала конфабуляторные ответы (называла слова, которые отсутствовали в задании). Такой тип мнестических нарушений наблюдается при поражении структур гиппокампового комплекса и считается характерным признаком БА, хотя может встречаться и при других заболеваниях, в частности корсаковском синдроме или инфаркте в вертебробазилярной системе [6, 10, 13, 15, 16]. Результаты нашего прошлого исследования показали, что недостаточность запоминания новой информации выявляется не менее чем у 36% пациентов с УКН [16]. Это свидетельствует о значительной распространенности БА в нашей стране и существенной гиподиагностике нейродегенеративных заболеваний в повседневной клинической неврологической практике.

Характерной когнитивной особенностью БА является недостаточность номинативной функции речи, что проявляется трудностями называния предметов. Нашей пациентке в Бостонском тесте называния потребовалось 7 фонематических подсказок (первый слог нужного слова), что свидетельствует о легкой амнестической дисфазии и указывает на дисфункцию височной доли доминантного полушария

[6, 13]. Кроме того, было выявлено значительное снижение семантической речевой активности (слова, относящиеся к категории «животные»), что для пациентов с БА на стадии УКН может свидетельствовать о высоком риске трансформации в деменцию [20].

Эмоциональные нарушения, выявленные у нашей пациентки в виде субклинической тревоги и депрессии, могут быть проявлением как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения головного мозга [4, 19, 22].

В пользу диагноза БА у пациентки также свидетельствуют изменения по результатам МРТ головного мозга в виде атрофии медиальных отделов височных долей и гиппокампов, что является патогномичным признаком БА [6, 9, 10, 13].

Подтверждением диагноза БА являются специфические изменения в ЦСЖ в виде уменьшения содержания бета-амилоида. Исследование биомаркеров БА в ЦСЖ позволяет установить диагноз БА на всех стадиях, включая додементные и даже бессимптомные [17, 21, 23]. С появлением в России систем оценки биомаркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (общий и фосфорилированный) стало возможным внедрение системы точной и ранней диагностики БА в клиническую практику [23–25].

Стратегически важно у пациентов с КН как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии оптимизировать процессы ацетилхолинергической синаптической передачи. На этапе УКН с этой целью успешно используется холина альфосцерат.

Церпехол (действующее вещество — холина альфосцерат) — прекурсор холина, который свободно пересекает гематоэнцефалический барьер благодаря своей электрической нейтральности, а затем расщепляется на холин, вовлекающийся в синтез ацетилхолина в головном мозге, и глицерофосфат, необходимый для восстановления мембран нейронов, повреждающихся в результате ишемических процессов. Под действием препарата происходит увеличение холинергической активности из-за увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина, а также увеличения передачи нервных импульсов в холинергических нейронах. Таким образом, оказывается нейропротективное действие, положительное влияние на память и другие КФ, которые страдают при различных заболеваниях головного мозга, сопровождающихся возникновением холинергического дефицита [26–32].

Эффективность холина альфосцерата в улучшении КФ после перенесенного инсульта была отмечена в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [28]. После перенесенного инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь 1200 мг/сут в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение КФ и показателей неврологического статуса у большинства больных [28].

Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных (n=261) с легкой или умеренной степенью деменции при БА. Через 90 и 180 дней лечения в группе препарата отмечено улучшение КФ, в группе плацебо — ухудшение состояния или отсутствие изменений. В целом эффективность холина альфосцерата изуче-

на у 1570 больных с деменцией (при этом у 854 — с использованием плацебо-контроля), при этом установлены эффективность и безопасность применения препарата у больных с деменцией [29].

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA оценивалась эффективность комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием одного донепезила у 113 пациентов с БА, сочетающейся с ЦВЗ. Наблюдение пациентов в течение 2 лет показало, что применение холина альфосцерата приводит к дополнительному положительному эффекту в виде замедления прогрессирования КН, а также существенному улучшению КФ и функционального состояния (в сравнении с приемом только донепезила) у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции [30]. Проведенный позднее анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает выраженность поведенческих и эмоциональных нарушений. При этом преимущество данной комбинации было наиболее существенно у пациентов с исходно легкой степенью деменции [31]. Другой анализ результатов исследования ASCOMALVA показал, что добавление холина альфосцерата к донепезилу уменьшает прогрессирование атрофии головного мозга [32].

В настоящее время разработана новая уникальная форма выпуска холина альфосцерата (Церпехол) в виде большого флакона (240 мл) с раствором для приема внутрь. Рекомендуется принимать Церпехол внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках.

Еще одним препаратом, положительно влияющим на процессы ацетилхолинергической синаптической передачи, является цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение. В организме человека цитиколин расщепляется до цитидина и холина в ходе гидролиза и дефосфорилирования. Впоследствии цитидин и холин становятся субстратами для синтеза фосфатидилхолина и ЦДФ-холина в нейронах. Препарат обладает комплексными нейропротекторными свойствами. Будучи предшественником фосфатидилхолина, препарат служит одним из ключевых метаболитов, который участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, обеспечивая репарацию последних при ишемическом повреждении. Будучи предшественником ацетилхолина, цитиколин активизирует церебральную ацетилхолинергическую систему, что оказывает положительное влияние на процессы устойчивости внимания и запоминания новой информации. Кроме того, в эксперименте было показано, что на фоне использования цитиколина повышается активность и в других нейротрансмиттерных системах, в том числе дофамин- и серотонинергической. Указанные нейромедиаторы участвуют в познавательной деятельности и регуляции эмоций. Цитиколин также препятствует развитию эксайтотоксичности, блокируя вызванный ишемией выброс глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран.

Эффективность цитиколина у пациентов с сосудистыми КН оценивалась в 14 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, в которых принимало участие более 800 пациентов. Препарат назначался в дозе 1000 мг/сут (12 исследований) или 600 мг/сут (два исследования) или постоянно на протяжении от как минимум 3 нед до нескольких месяцев. Было показано, что на фоне использования препарата отмечались статистически и клинически значимое улучшение памяти, других КФ и положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере. К настоящему времени накоплен положительный опыт использования цитиколина при БА. Препарат в дозе 1000 мг/сут в течение 1–3 мес принимали пациенты с БА с синдромом легкой или умеренной деменции. На фоне терапии улучшились показатели ориентировки, наблюдалась положительная динамика КФ в целом (суммарный балл по скрининговым шкалам) и увеличение церебральной перфузии [26, 32–36].

Сейчас существует новая форма выпуска препарата цитиколин (Нооцил) в виде раствора для приема внутрь 100 мг/мл во флаконе 240 мл. Рекомендуется принимать Нооцил внутрь во время еды или между приемами пищи, запивая водой, по 10 мл (1000 мг) 1 раз в сутки, перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл, или 1/2 стакана). Применение такой формы также повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глота-

ния, для которых сложен прием препарата в таблетках. Например, одной упаковки Нооцила хватает на 24 дня терапии (по 10 мл 1 раз в день), и для трехмесячного курса требуется всего четыре упаковки.

Целесообразность применения предшественников ацетилхолина на стадии недементных КН отражена в клинических рекомендациях «Когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте» (2024). При деменции они могут использоваться в качестве адъювантной терапии (с целью усиления положительных эффектов базисных противодементных препаратов — ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина) [25]

Заключение

Таким образом, раннее выявление КН необходимо для оптимизации ведения пациентов, поскольку это позволяет максимально реализовать потенциал доступных в настоящее время видов терапии, обеспечить необходимую поддержку пациентов с целью снижения темпов прогрессирования заболевания и предотвращения трансформации недементных КН в деменцию. Проведенный обзор исследований подтверждает, что Церпехол (холина альфосцерат) и Нооцил (цитиколин) являются эффективными и обладающими высоким профилем безопасности препаратами в лечении пациентов с КН как сосудистой этиологии (на стадии недементных КН), так и БА (на стадии деменции при добавлении к донепезилу).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- WHO: Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed 14.01.2024).
- 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024 May;20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809. Epub 2024 Apr 30.
- Гришина ДА, Локшина АБ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):118–24. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124 [Grishina DA, Lokshina AB, Sokolov EA. Management of patients with cognitive impairment in old age. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):118–24. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-118-124 (In Russ.)].
- Чердак МА, Мхитарян ЭА, Шарашкина НВ и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4-2):5–11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5–11. doi: 10.17116/jnevro20241240425 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 374 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementia*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 374 p. (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 (In Russ.)].
- Гришина ДА, Старчина ЮА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60 [Grishina DA, Starchina YuA, Sokolov EA, Parfenov VA. Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):53–60. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки приведении 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.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya,*

- neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.).]
11. Rundek T, Tolea M, Arikio T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics.* 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
12. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol.* 2018 Jan;83(1):74-83. doi: 10.1002/ana.25123
13. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).]
14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: 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.
15. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет.* 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53
- [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.).]
16. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.).]
17. 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.
18. Celle S, Boutet C, Annweiler C, et al. Leukoaraiosis and Gray Matter Volume Alteration in Older Adults: The PROOF Study. *Front Neurosci.* 2022 Jan 13;15:747569. doi: 10.3389/fnins.2021.747569
19. Локшина АБ, Гришина ДА. Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(3):114-20. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120
- [Lokshina AB, Grishina DA. Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(3):114-20. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120 (In Russ.).]
20. Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ, et al. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013 Aug;28(5):400-10. doi: 10.1093/arclin/act039. Epub 2013 Jun 9.
21. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27.
22. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80
- [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.).]
23. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-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.).]
24. 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.).]
25. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва; 2024. [Tkacheva ON, Yakhno NN, Neznanov NG, et al. Cognitive disorders in elderly and old people. Clinical recommendations. Moscow; 2024 (In Russ.).]
26. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
27. Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine. *Curr Ther Res.* 1992;52(5):741-52. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80518-1
28. Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M, et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Jun 30;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
29. Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci.* 2013;123:444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19
30. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
31. Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):805-15. doi: 10.3233/JAD-160675
32. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
33. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandin S, Garcia AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina [Treatment of mild cognitive impairment: value of citicoline]. *Rev Neurol.* 2002 Oct 1-15;35(7):675-82 (In Spanish).
34. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
35. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients.* 2019 Jul 12;11(7):1569. doi: 10.3390/nul1071569
36. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging.* 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420. Epub 2013 Feb 5.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
07.04.2025 / 02.06.2025 / 03.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Ozon. 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.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>
Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Метелкина Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-9565-7429>

Замена окрелизумаба на офатумумаб: основные возможные причины по данным повседневной клинической практики



Бойко А.Н.^{1,2}, Симанив Т.О.³, Прокопьева Т.А.⁴, Петров С.В.⁵, Мельников М.В.^{1,2,6}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁴ГБУ «Курганская областная клиническая больница», Курган; ⁵Московский центр рассеянного склероза, Москва; ⁶ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁴Россия, 640002, Курган, ул. Томина, 63; ⁵Россия, 121069, Москва, Скарятинский переулок, 7; ⁶Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30

В повседневной практике невролога для лечения активных форм рассеянного склероза (РС) все большую роль играют анти-В-клеточные препараты. Наиболее изученными из них являются моноклональные антитела (мАТ) к CD20-рецептору лимфоцитов: окрелизумаб (гуманизированное мАТ) и офатумумаб (полностью человеческое мАТ), имеющие различные сайты прикрепления в надмембранной части рецептора CD20. При течении РС с обострениями особенности действия препаратов делают необходимым переключение с более известного внутривенного препарата окрелизумаб на подкожный препарат офатумумаб. В обзоре, на примере клинических случаев, обсуждаются основные причины такого возможного перевода, как объективные (недостаточная эффективность, непереносимость), так и субъективные, среди которых все большее значение имеет феномен «усталости» от регулярных внутривенных инъекций, особенно если курс проводится уже длительное время. Этот феномен проявляется ощущениями утомляемости, пониженного настроения, что влияет на приверженность и, соответственно, эффективность терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб; офатумумаб; нежелательные явления.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Симанив ТО, Прокопьева ТА, Петров СВ, Мельников МВ. Замена окрелизумаба на офатумумаб: основные возможные причины по данным повседневной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-92-97

Switching from ocrelizumab to ofatumumab: key potential reasons based on real-world clinical practice

Boyko A.N.^{1,2}, Simaniv T.O.³, Prokopyeva T.A.⁴, Petrov S.V.⁵, Melnikov M.V.^{1,2,6}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Research Center of Neurology, Moscow; ⁴Kurgan Regional Clinical Hospital, Kurgan; ⁵Moscow Center for Multiple Sclerosis, Moscow; ⁶National Research Center "Institute of Immunology", FMBA of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ⁴63, Tomina St., Kurgan 640002, Russia; ⁵7, Skaryatinskiy Lane, Moscow 121069, Russia; ⁶30, Volokolamskoe Sh., Moscow 123182, Russia

In everyday neurological practice, B-cell-depleting therapies are playing an increasingly important role in the treatment of active forms of multiple sclerosis (MS). Among the most well-studied agents are monoclonal antibodies (mAbs) targeting the CD20 receptor on lymphocytes: ocrelizumab (a humanized mAb) and ofatumumab (a fully human mAb), which bind to different extracellular epitopes of the CD20 receptor. In relapsing forms of MS, the pharmacological characteristics of these agents often necessitate switching from the better-known intravenous drug ocrelizumab to the subcutaneous agent ofatumumab.

This review, illustrated through clinical case examples, discusses the primary reasons for such a switch—both objective (such as insufficient efficacy or intolerance) and subjective. Among the latter, an increasingly relevant factor is the phenomenon of "treatment fatigue" associated with regular intravenous infusions, particularly when therapy has been ongoing for a long period. This fatigue may manifest as feelings of exhaustion or low mood, which negatively impact adherence and, consequently, treatment efficacy.

Keywords: multiple sclerosis; B-cell therapy; ocrelizumab; ofatumumab; adverse events.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Simaniv TO, Prokopyeva TA, Petrov SV, Melnikov MV. Switching from ocrelizumab to ofatumumab: key potential reasons based on real-world clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-92-97

Вопросы патогенеза рассеянного склероза

В настоящее время отмечено повсеместное увеличение распространенности рассеянного склероза (РС) [1–3]. Исторически считалось, что процессы, опосредованные Т-клетками, являются основными факторами патогенеза РС, хотя в последнее десятилетие появлялось все больше свидетельств того, что механизмы, связанные с В-клетками (включая взаимодействия между В- и Т-клетками), не менее важны, особенно на стадии хронизации процесса [4, 5]. Несколько исследований показали совместную локализацию В- и Т-клеточных инфильтратов с активными очагами поражения и обилием плазматических клеток и CD20⁺ В-клеток в перивенулярных пространствах у пациентов с прогрессирующими формами РС [6, 7]. Скопления В-клеток в мозговых оболочках, некоторые из которых напоминают структуры лимфоидных фолликулов, связаны с участками субпиальной демиелинизации, потерей нейронов и атрофией коры головного мозга [8]. Кроме того, небольшие подгруппы клонально связанных В-клеток (идентифицированных с помощью глубокого секвенирования генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина G – IgG) указывают на активацию периферических В-клеток; это позволяет предположить, что созревание В-клеток и иммунные реакции происходят параллельно как на периферии, так и в центральной нервной системе [9].

Онтогенез В-клеток включает антигеннезависимое созревание гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге, за которым следует антигензависимое созревание в периферических лимфоидных тканях [10]. Пре-В-клетки (CD19⁺ и CD20⁺), происходящие из про-В-клеток (CD19⁺ и CD20⁺), развиваются в незрелые В-клетки костного мозга, в этот момент происходит экспрессия IgM. Затем эти клетки эволюционируют в зрелые В-клетки после активации их родственным антигеном и ко-стимулирующими факторами. Переключение изотипа иммуноглобулина после активации происходит в зародышевых центрах, что стимулирует В-клетки мигрировать в различные области (включая костный мозг, головной мозг, кишечник, селезенку и миндалины), где они дифференцируются либо в В-клетки памяти (с низким уровнем CD27), либо в плазмобласты (как ранние / с высоким уровнем CD27, так и CD40L⁺-плазмобласты и поздние / CD27⁺ и CD38⁺-плазмобласты) [9]. Специфические хемокины, включая CXCL12, CCL25 и CCL28, впоследствии превращают эти клетки в плазматические клетки, продуцирующие антитела. В этих местах В-клетки также функционируют как антигенпрезентирующие клетки и вырабатывают провоспалительные цитокины [11, 12].

Предполагается, что CD20 поверхностный дифференцировочный рецептор функционирует либо как ионный канал, либо посредством не прямой регуляции высвобождения кальция, опосредованной рецептором В-клеточного антигена [13, 14]. Это трансмембранный белок, состоящий из четырех спиралей и двух внеклеточных петель [9], и, как полагают на основании более поздних структурных анализов, он обладает способностью собираться в компактную димерную двусторчатую структуру, что может свидетельствовать против его потенциальной функции в качестве ионного канала [15]. Истощение пула клеток (как циркулирующих В-клеток, так и подмножеств CD20-экспрессирующих CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток) [16] анти-CD20-антителами проис-

ходит посредством нескольких различных механизмов, включая апоптоз, комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), связанную в первую очередь с естественными киллерами (ЕК, или NK – natural killers) [10]. Стволовые клетки, про-В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки, секретирующие антитела, которые не экспрессируют CD20, сохраняются.

Анти-CD20-антитела в лечении РС

В настоящее время для лечения РС в России используются три анти-CD20-антитела: окрелизумаб, офатумумаб и дивозилимаб. Последний – отечественный препарат – доказал свою эффективность в клинических исследованиях, проведенных по всем правилам доказательной медицины [17], и сейчас активно внедряется в повседневную практику, но опыт его длительного использования пока не превышает 4 лет. Эти препараты имеют различную эффективность и переносимость. Также в мире используется анти-В-клеточный препарат инебилизумаб, связывающий отдельные аминокислотные последовательности на цепи CD19-рецептора, но он пока не разрешен в Российской Федерации. В таблице представлены основные характеристики препаратов, используемых в России.

Окрелизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное гликозилированное анти-CD20 IgG, каппа моноклональное антитело (мАТ), которое нацелено на большую внеклеточную петлю связывания CD20 с аминокислотными последовательностями 165–180 [15]. Молекулярная масса окрелизумаба составляет приблизительно 145 кДа. У окрелизумаба уровень АЗКЦ выше, чем КЗЦ. Окрелизумаб вводят в/в в начальной дозе 300 мг в течение как минимум 2,5 ч в 1-й день с последующим введением второй дозы 300 мг в 15-й день. Последующие дозы по 600 мг вводят каждые 6 мес в течение не менее 3,5 ч (или 2,5 ч в тех случаях, когда ранее не наблюдалось серьезных инфузионных реакций). За 30–60 мин до каждой инфузии рекомендуется премедикация в/в введением метилпреднизолона (100 мг) или альтернативного глюкокортикоида в эквивалентной дозе и антигистаминных препаратов для предупреждения инфузионной реакции.

Препарат был одобрен в США (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; Food and Drug Administration, FDA) в марте 2017 г., в Европейском союзе (Европейским агентством по лекарственным средствам; European Medicines Agency, EMA) в январе 2018 г. и в Российской Федерации в феврале 2018 г. для применения у взрослых с РРС, ВАРС, активным ВПРС [18]. Клинические исследования окрелизумаба III фазы, OPERA I/II [18] и ORATORIO [19], продемонстрировали эффективность и безопасность препарата при лечении пациентов с РРС и ППРС соответственно. В исследованиях OPERA I/II, в которых окрелизумаб сравнивался с интерфероном β-1a (ИФНβ-1a) у пациентов с РРС и ВПРС с обострениями, относительный риск (ОР) обострения был снижен на 46–47% (ОР 0,16 против 0,29) через 96 нед. Окрелизумаб показал лучшие результаты, чем ИФНβ-1a, по вторичным конечным точкам, включая подтвержденное ухудшение по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) через 3 мес (9,1% пациентов против 13,6%) и через 6 мес (6,9% пациен-

Основные анти-CD20-антитела, используемые в России для лечения РС
The main anti-CD20 antibodies used in Russia for the treatment of MS

Параметр сравнения	Окрелизумаб	Дивозилимаб	Офатумумаб
Вид антитела	Гуманизированное	Гуманизированное	Человеческое
Fc- фрагмент	Нет	Модификация профиля гликозилирования (низкое содержание фукозы)	Нет
Фрагмент прикрепления	Длинная цепь рецептора (преобладает АЗКЦ) АП – 165–180	Длинная цепь рецептора (преобладает АЗКЦ) АП ≈ 160–190	И длинная, и короткая цепи рецептора (КЗЦ преобладает над АЗКЦ) АП – 74–80 на короткой цепи и 145–161 на длинной цепи
Путь введения, доза	В/в 1 раз в 6 мес по 600 мг (первые два введения – по 300 мг через 14 дней)	В/в 1 раз в 6 мес по 500 мг (первые два введения – по 250 мг через 14 дней)	П/к по 20 мг (нагрузочные дозы в 1, 7 и 14-й день, затем ежемесячные поддерживающие дозы по 20 мг)
Период полувыведения	33 дня	≈30 дней	16 дней
Иммуногенность	Минимальная	Минимальная	Отсутствует
Регистрация	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями, ППРС	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями	При РРС (ВАРС), ВПРС с обострениями

Примечание. АП – аминокислотные последовательности в цепях рецептора; в/в – внутривенно; п/к – подкожно; РРС – ремиттирующий РС; ВАРС – высокоактивный РС; ВПРС – вторично-прогрессирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

тов против 10,5%), общее и среднее количество Gd⁺-очагов (меньше на 94–95%) и общее количество новых или недавно увеличившихся очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ; меньше на 77–83%). Процент пациентов, у которых не было выявлено признаков активности заболевания, и потеря объема мозга в процентах демонстрировали преимущество окрелизумаба, но на основе алгоритма иерархического статистического тестирования оно не оказалось значимым. Исследование ORATORIO, в котором окрелизумаб сравнивался с плацебо у пациентов с ППРС, продемонстрировало относительное снижение риска подтвержденного усиления инвалидизации при 12-недельном наблюдении на 23% (32,9% против 39,3%), а при 24-недельном – на 25% (29,6% против 35,7%). Показатели общего объема поражения на Т2-ВИ, количества новых или увеличивающихся поражений на Т2-ВИ и уменьшения объема мозга свидетельствовали в пользу окрелизумаба.

Офатумумаб был одобрен для применения у взрослых пациентов с РС с обострениями и ВАРС в США в августе 2020 г., в Европейском союзе и в России – в марте 2021 г. В клинических исследованиях офатумумаба III фазы ASCLEPIOS I/II [20] препарат сравнивался с терифлуномидом у 1882 и 955 пациентов с РРС соответственно. Первичный показатель ОР обострения в исследовании ASCLEPIOS I составил 0,11 у пациентов, получавших офатумумаб, по сравнению с 0,22 у пациентов, получавших терифлуномид (отличие – 0,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,06) и 0,10 и 0,25 соответственно в исследовании ASCLEPIOS II (отличие – 0,15; 95% ДИ 0,20–0,09). Офатумумаб превосходил терифлуномид по многим клиническим показателям, в частности через 3 мес доля пациентов с подтвержденным ухудшением по EDSS среди получавших офатумумаб была меньше, чем при лечении терифлуномидом (10,9 и 15,0% соответственно), а при 6-месячном наблюдении этот показатель составил 8,1 и 12,0% соответ-

ственно. Более того, на фоне терапии офатумумабом впервые было отмечено 6-месячное подтвержденное улучшение по EDSS (у 11,0% пациентов в группе офатумумаба против 8,1% в группе терифлуномида) [20]. Значимо лучше были данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) и показатели биомаркеров (за исключением изменения объема мозга), также показано снижение концентрации легких цепей нейтрофиламентов в сыворотке крови.

Тем не менее длительный опыт использования окрелизумаба (до 9–10 лет) [21, 22] указывает на некоторое повышение вероятности развития обострений на 4–5-й год применения (до 0,17), что может быть связано с рядом обстоятельств.

Первое возможное объяснение – *сохранение инвалидирующих обострений* у части пациентов (в клинических исследованиях при РРС обострения зарегистрированы у 17,5% пациентов, риск до 0,15–0,16 в год) [18, 20, 21], что может быть связано и с недостаточным снижением содержания В-клеток, и с более активным вовлечением Т-клеток или ЕК-клеток (естественных киллеров, обуславливающих АЗКЦ) [23]. В этом плане может быть перспективной замена на другое МАТ с другим механизмом действия (КЗЦ). Включение Т-клеточных механизмов (CD3⁺CD4⁺CD25^{hi}CD49d⁺ регуляторные Т-клетки) не вовлекает плазмобласты и В-клетки памяти, что может обуславливать сохраняющуюся активность патологического процесса [24, 25], в том числе и не связанную с явными клиническими обострениями [26]. В редчайших случаях возможно появление нейтрализующих антител, вероятность чего для окрелизумаба составляет менее 1,0–1,6% от числа всех пациентов, поскольку это гуманизированное МАТ, хотя оно и вводится с большими интервалами [18, 20, 26]. На фоне курса офатумумаба эта вероятность полностью исключена, так как это полностью человеческое МАТ. Некоторые авторы упоминают возможный *феномен «ускользания»* –

увеличение вероятности обострений на 3–4-й год (>0,17 в год), причины не ясны (возможно, перестройка спектра дифференцировочных поверхностных молекул; возможно, «хостинг» в костном мозге, в фолликулах в оболочках и паренхиме мозга) [20, 27, 28].

В нашей клинике Московского центра рассеянного склероза наблюдается пациент 42 лет, у которого болезнь началась в 36 лет, в клинической картине преобладали левосторонний гемипарез, расстройства тазовых функций и координации; после хорошего эффекта 2-летнего курса окрелизумаба (по сравнению с ранее назначаемым ИФНβ-1a в высокой дозе; диагностирован ВАРС) на 3-й год развилось выраженное обострение с нижним парапарезом, связанным с новым активным (по данным МРТ) очагом в шейном отделе спинного мозга. При этом количество CD19⁺ В-клеток полностью не уменьшилось. Препарат пришлось заменить из-за *недостаточной эффективности* на офатумумаб, на фоне терапии которым в течение 18 мес нет обострений.

Вторая причина — *непереносимые побочные эффекты*:

- наиболее часто — стойкие инфузионные реакции, которые в подавляющем большинстве случаев проходят к 3–4-й инфузии, но иногда являются причиной отмены препарата [15, 29];
- выраженная гипогаммаглобулинемия [30] и более редкие состояния.

В областной клинической больнице Кургана наблюдается женщина 37 лет, болеющая РС с 2017 г., дебют с периферического пареза мышц лица справа, затем обострения в виде чувствительных нарушений, нарастания слабости в ногах (нижний парапарез), пошатывание при ходьбе, снижение остроты зрения с двух сторон, тревожно-депрессивное состояние. В 2017 г. получала терапию ИФНβ-1b в дозе 9,6 млн ЕД п/к через день. В связи с плохой переносимостью переведена в мае 2021 г. на глатирамера ацетат 20 мг п/к ежедневно. В феврале 2022 г. — повторное обострение в виде слабости в ногах, проведена пульс-терапия глюкокортикоидами с регрессом симптоматики. В августе 2022 г. — повторное обострение с нарастанием слабости и чувствительных нарушений в нижних конечностях, повторная пульс-терапия глюкокортикоидами. На МРТ от 2022 г. — новые очаги перивентрикулярно, один из которых интенсивно накапливал контрастное вещество. Диагностирован ВАРС, и пациентка переведена на окрелизумаб. Первые две вводные инфузии по 300 мг и первое введение полной дозы (600 мг) — без особенностей, но через 5 мес после второго введения зарегистрировано нетяжелое обострение в виде нарастания атаксии. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами, которая привела к регрессу симптомов. Во время третьей плановой инфузии окрелизумаба появились выраженная головная боль, онемение в ногах, затруднение речи, паническая атака в течение 30 мин, при снижении скорости введения симптомы не купировались. Препарат в полном объеме не был введен. Гипоглобулинемии не отмечено, хотя достигнута деплеция В-клеток практически до нуля. При попытках повторного введения окрелизумаба вновь развились выраженные панические атаки в ответ на в/в инфузию. Основная причина замены на офатумумаб — выраженная инфузионная реакция на в/в введение.

Факторы третьей группы являются в большей степени субъективными, хотя многие пациенты с ВАРС в удаленных городах и селах Российской Федерации не могут даже раз

в 6 мес приехать в стационар и активно настаивают на назначении препарата, вводимого подкожно в амбулаторных условиях, т. е. офатумумаба. В последнее время в литературе активно обсуждается *феномен «истощения дозы» или «истощения конца дозы»* (феномен wearing-off), иногда расцениваемый как феномен психологической непереносимости повторных капельниц (впервые феномен wearing-off у пациентов с РС отмечен на фоне применения натализумаба и получил название «усталости от капельниц»). Феномен встречается у 30–60% пациентов и заключается в том, что пациенты перед предстоящей по графику инфузией отмечают значительное нарастание общей усталости, снижение настроения до депрессии, когнитивные нарушения и сенсорные симптомы, что снижает приверженность терапии и эффект препарата [31, 32]. А.А. Тоогор и соавт. (2022) [31] отметили, что в качестве прогностического фактора развития этого феномена был определен только индекс массы тела (ИМТ) ≥25. При этом другие демографические характеристики (кроме ИМТ), а также определяемые клинически и с использованием МРТ результаты лечения не связаны с появлением этого феномена. Тем не менее были опубликованы данные, что феномен wearing-off довольно часто встречается у пациентов, получающих лечение окрелизумабом, и I. Monteiro и соавт. (2024) [32] отмечают наличие субклинической активности РС у таких пациентов. Более того, было показано, что феномен wearing-off объективно связан со снижением иммуномодуляции (более высоким уровнем Т-лимфоцитов) и увеличением нейроаксонального повреждения, что свидетельствует о снижении ответа на терапию окрелизумабом [32].

В Научном центре неврологии наблюдается пациентка 40 лет с РС, дебютировавшим в 2004 г. с оптического неврита. В начале пациентка получала препарат глатирамера ацетат. В мае 2018 г. был осуществлен перевод на терифлуномид в связи с развившимися липоатрофиями. На фоне приема терифлуномида — ухудшение состояния в виде двигательных нарушений, через 1,5 мес — вновь перевод на глатирамера ацетат. С 2019 г. начала прием пегилированного ИФНβ-1b, однако на фоне лечения у пациентки отмечался выраженный гриппоподобный синдром, в связи с чем она самостоятельно снизила дозу до 1/2 от 125 мкг. На этом фоне было два обострения. В январе 2021 г. в связи с диагностированным ВАРС рекомендован препарат окрелизумаб. Первые введения по 300 мг через 14 дней перенесла удовлетворительно. С течением времени, без обострений и отрицательной динамики по клиническим проявлениям и данным МРТ, пациентка с 2024 г. стала жаловаться на усиление двигательных нарушений перед следующим в/в введением препарата, выраженную усталость, пониженный фон настроения. В июле 2024 г. рекомендован перевод на препарат офатумумаб в связи с феноменом «усталости от капельниц» (феномен wearing-off).

Клиническое значение последнего синдрома нуждается в уточнении, хотя, по данным, представляемым на международных конференциях, более 20% пациентов были вынуждены именно по этой причине переходить с окрелизумаба на офатумумаб. При накоплении собственного опыта можно будет сделать более точные выводы о причинах и последствиях этого феномена, влияющего на приверженность длительной терапии внутривенными анти-В-клеточными препаратами.

1. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816–21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
2. Number of people with MS. Atlas of MS (4th edition 2024). Available at: atlaspfms.org
3. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Т. 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. С. 159–309. ISBN978–5–6044140–2–6, [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis. Vol. 1. Moscow: ROOI “Zdorovie cheloveka”; 2020. P. 159–309. ISBN978–5–6044140–2–6 (In Russ.)].
4. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019 Jun 25;16(1):128. doi: 10.1186/s12974-019-1517-1
5. Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol*. 2020 May 8;11:760. doi: 10.3389/fimmu.2020.00760
6. Machado-Santos J, Saji E, Tröschner AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8⁺ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):2066–82. doi: 10.1093/brain/awy151
7. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175–89. doi: 10.1093/brain/awp070. Epub 2009 Mar 31.
8. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089–104. doi: 10.1093/brain/awm038
9. De Seze J, Maillart E, Gueguen A, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol*. 2023 Mar 23;14:1004795. doi: 10.3389/fimmu.2023.1004795
10. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahevas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):885–93. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025. Epub 2020 Jan 30.
11. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):742–68. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
12. Бойко АН, Лаш НЮ, Гусева МЕ. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;18(1):70–3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 [Boyko AN, Lasch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;18(1):70–3. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73 (In Russ.)].
13. Walshe CA, Beers SA, French RR, et al. Induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B Cell antigen receptor signaling. *J Biol Chem*. 2008 Jun 20;283(25):16971–84. doi: 10.1074/jbc.M708459200. Epub 2008 Apr 21.
14. Rouge L, Chiang N, Steffek M, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1224–30. doi: 10.1126/science.aaz9356. Epub 2020 Feb 20.
15. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):985–97. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8. Epub 2021 Aug 9.
16. Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb;5(1):22–33. doi: 10.4161/mabs.22771. Epub 2012 Dec 4.
17. Бойко АН, Алифорова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7-2):43–52 doi: 10.17116/jnevro202312307243 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashovich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43–52 doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].
18. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
19. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
20. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546–57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
21. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol*. 2024 Feb;271(2):642–57. doi: 10.1007/s00415-023-11943-4. Epub 2023 Oct 31.
22. Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With Ocrelizumab in Patients With Early-Stage Relapsing MS: Nine-Year Data From the OPERA Studies Open-Label Extension. *Neurology*. 2025 Feb 25;104(4):e210142. doi: 10.1212/WNL.0000000000210142. Epub 2025 Jan 30.
23. Akbayir E, Kizilay T, Erol R, et al. B-Cell and T-Cell Populations in Peripheral Blood Linked to Ocrelizumab Treatment Efficacy in Multiple Sclerosis. *In Vivo*. 2025 Mar-Apr;39(2):1162–72. doi: 10.21873/invivo.13920
24. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017 Feb;16:41–50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042. Epub 2017 Jan 31.
25. Feige J, Moser T, Akgün K, et al. Repeated iv anti-CD20 treatment in multiple sclerosis: Long-term effects on peripheral immune cell subsets. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Feb;11(2):450–65. doi: 10.1002/acn3.51965. Epub 2024 Jan 10.
26. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132–40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
27. Cellerino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2579–88. doi: 10.1007/s13311-021-01104-8. Epub 2021 Sep 22.
28. Erdogan T, Cansu C, Kocer B, et al. Real-world effectiveness, safety and immunogenicity of ocrelizumab in turkish multiple sclerosis patients: a single-center experience for 4-year follow-up. *Acta Neurol Belg*. 2024 Aug;124(4):1385–91. doi: 10.1007/s13760-024-02572-3. Epub 2024 May 20.

29. Zanghi A, Borriello G, Bonavita S, et al. Ocrelizumab and ofatumumab comparison: an Italian real-world propensity score matched study. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4495-502. doi: 10.1007/s00415-024-12360-x. Epub 2024 May 4.
30. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, et al. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov;79:105009. doi: 10.1016/j.msard.2023.105009. Epub 2023 Sep 15.
31. Toorop AA, van Lierop ZYGJ, Stribis EMM, et al. The wearing-off phenomenon of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103364. doi: 10.1016/j.msard.2021.103364. Epub 2021 Nov 1.
32. Monteiro I, Nicolella V, Fiorenza M, et al. The ocrelizumab wearing-off phenomenon is associated with reduced immunomodulatory response and increased neuroaxonal damage in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):5012-24. doi: 10.1007/s00415-024-12434-w. Epub 2024 May 23.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
 Received / Reviewed / Accepted
 19.01.2025 / 27.05.2025 / 28.05.2025

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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
 Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
 Прокопьева Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-3999-4231>
 Петров С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3114-7491>
 Мельников М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>

Болезнь Паркинсона и мигрень



Залялова З.А.^{1,2}, Катунина Е.А.^{3,4}, Похабов Д.В.^{5,6}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань; ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

⁴отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁵кафедра нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск;

⁶Центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420061, Казань, ул. Исаева 5; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁶Россия, 660037, Красноярск, ул. Коломенская, 26

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Мигрень — наиболее распространенное неврологическое заболевание взрослых. Установлено, что мигрень часто предшествует развитию БП, а с дебютом моторных проявлений и/или началом специфической терапии частота и выраженность приступов мигрени значительно снижаются. Вероятно, оба заболевания имеют общие функциональные и биохимические черты. Если дезинтеграция ядер ствола мозга и дизрегуляция дофаминергической нейротрансмиссии имеют отношение к патогенезу мигрени, то исследование пациентов с мигренью, у которых развивается БП, может предоставить важную информацию о роли дофамина и/или дофаминергических областей ствола мозга в патогенезе как мигрени, так и БП. Обзор посвящен исследованиям эпидемиологии, роли генов дофаминергической системы в развитии мигрени, механизмам взаимосвязи обоих заболеваний и влиянию медикаментозной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; мигрень; дофамин, серотонин; агонисты дофаминовых рецепторов; пирибедил, леводopa.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Катунина ЕА, Похабов ДВ. Болезнь Паркинсона и мигрень. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-98-103

Parkinson's disease and migraine

Zalyalova Z.A.^{1,2}, Katunina E.A.^{3,4}, Pokhabov D.V.^{5,6}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Consultative and Diagnostic Center for Extrapyramidal Disorders and Botulinum Therapy, Kazan; ³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁵Department of Nervous Diseases, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; ⁶Center for Innovative Neurology, Extrapyramidal Diseases and Botulinum Therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk

¹49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²5, Isaeva St., Kazan 420061, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵1, Partizana Zheleznyayka St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁶26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders. Migraine is the most prevalent neurological condition among adults. It has been established that migraine often precedes the development of PD, and with the onset of motor symptoms and/or the initiation of specific therapy, both the frequency and severity of migraine attacks significantly decrease. It is likely that the two conditions share common functional and biochemical characteristics. If brainstem nuclei disintegration and dopaminergic neurotransmission dysregulation are involved in the pathogenesis of migraine, then studying patients with migraine who go on to develop PD may provide important insights into the role of dopamine and/or dopaminergic brainstem regions in the pathogenesis of both migraine and PD. This review focuses on studies addressing epidemiology, the role of dopaminergic system genes in migraine development, mechanisms linking the two diseases, and the impact of pharmacological therapy.

Keywords: Parkinson's disease; migraine; dopamine; serotonin; dopamine receptor agonists; piribedil; levodopa.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Katunina EA, Pokhabov DV. Parkinson's disease and migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):98–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-98-103

Мигрень является наиболее распространенным неврологическим заболеванием, которое поражает от 14 до 18% населения в целом [1, 2]. Идиопатическая болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных расстройств, распространенность которого составляет от 500 до 650 случаев на 100 тыс. человек старше 50 лет [3–5]. Установлено, что эти два заболевания имеют общие функциональные и биохимические особенности. Исследования с помощью методов функциональной нейровизуализации демонстрируют, что структуры ствола мозга играют решающую роль в патогенезе мигрени [6]. Ядра ствола мозга, такие как каудальное ядро тройничного нерва, голубое пятно и дорсальное ядро шва, участвуют в центральной обработке и модуляции краниоваскулярной боли, тогда как ядро одиночного пути и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва опосредуют вегетативные проявления приступа мигрени. Считается, что в патогенезе мигрени важную роль играет дофамин [7, 8]. Рецепторы дофамина D_2 при мигрени имеют функциональные и генетические особенности. В частности, специфические полиморфизмы рецепторов дофамина D_2 , по-видимому, участвуют в восприимчивости к боли, в вегетативных проявлениях и в сопутствующей психической патологии при мигрени [9–11].

БП является парадигмой дофаминергического заболевания ствола мозга человека. Фактически, дегенерация компактной части черной субстанции является отличительной чертой заболевания, и, несмотря на вариабельное вовлечение других пигментированных ядер ствола мозга, БП представляет собой модель избирательного дофаминергического вовлечения, что подтверждается драматическим клиническим ответом на леводопу. Если дезинтеграция ядер ствола мозга и дисрегуляция дофаминергической нейротрансдачи имеют отношение к патогенезу мигрени, то исследование пациентов с мигренью, у которых развивается БП, предоставляет интригующую информацию о роли дофамина и/или дофаминергических областей ствола мозга в патогенезе как мигрени, так и БП.

Эпидемиология

В ряде исследований была проанализирована распространенность первичной головной боли (ГБ) в целом, включая головную боль напряжения (ГБН) и мигрень, у пациентов с БП на протяжении жизни. Оказалось, что первичная ГБ предшествовала БП, по разным данным, у 38–93% анкетированных [12–14]. При этом отмечается, что ГБН встречается в 39,5–67,4% случаев, а мигрень — до 26,1%, что значительно превышает общепопуляционные данные [14, 15]. Общая совокупная распространенность любой ГБ (включая мигрень и ГБН) среди пациентов с БП составила 49,1% [15, 16]. Показатели распространенности мигрени у пациентов с БП несколько противоречивы. Это зависит от способа сбора информации, уровня доказательности, обозреваемого периода и длительности исследования. Так, когортные исследования указывают на повышенный риск развития БП среди лиц, страдающих мигренью в течение жизни. Эти исследования показали, что у людей с историей мигрени риск БП был в 1,6–2,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы [17–19]. Исследования по типу «случай-контроль» не смогли показать статистически значимой связи между мигренью и БП. Так, мигрень на про-

тяжении жизни установлена у 54% пациентов в группе с БП, в то время как в контрольной группе — у 46% [19]. В исследованиях, сосредоточенных только на 12-месячной распространенности мигрени, была обнаружена обратная связь с БП. Таким образом, лонгитудинальные исследования с большим количеством опрошенных пациентов с БП демонстрируют высокую распространенность мигрени в течение жизни с уменьшением ее частоты у лиц, уже заболевших БП. Примерно $2/3$ пациентов с БП сообщили об улучшении или ремиссии мигрени после начала БП [20]. Так, у пациентов с БП распространенность мигрени в течение жизни составила 27,8%, а текущей мигрени — 13,1%. Частота текущей мигрени была значительно ниже у пациентов с БП, чем в контрольной группе (47,0% против 68,2%) [21].

Пациенты с эпизодической мигренью имели в 1,20 раза более высокий риск развития БП, чем представители контрольной группы, в то время как у пациентов с хронической мигренью отмечался в 1,72 раза более высокий риск развития БП. Кроме того, кумулятивная заболеваемость БП была выше у пациентов с хронической мигренью, чем у пациентов с эпизодической мигренью [8].

У людей с мигренью с аурой риск БП был немного выше, чем у пациентов с мигренью без ауры, хотя разница не была статистически значимой. Пол и основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, диабет, текущий статус курения и высокий индекс массы тела (≥ 25 кг/м²), не показали никакого взаимодействия с влиянием мигрени на риск БП [8]. Среди пациентов с мигренью мужчины с дислипидемией в анамнезе и молодые женщины были более склонны к развитию БП, чем мужчины без дислипидемии и женщины старшего возраста [8, 22, 23].

Генетика

Генетические исследования подтверждают роль дофаминергической системы при мигрени [11]. Обнаружена мутация в D_2 -рецепторах и COMT (С-О-метилтрансфераза) у пациентов с мигренью с аурой [24, 25]. Установлена значимая ассоциация между генами *DBH* (ген, отвечающий за активность дофамин- β -гидроксилазы), *SLC6A3* (ген, кодирующий транспортер дофамина) и клиническими проявлениями мигрени. Ген *DBH* регулирует активность фермента при трансформации дофамина в норэпинефрин. По результатам нескольких исследований выявлена значимая связь между полиморфизмом 19-bp I/D гена *DBH* и риском развития эпизодической мигрени [10]. Полиморфизмы rs72393728 и rs141116007 гена *DBH* значимо ассоциированы с высоким риском развития хронической мигрени и лекарственно-индуцированной ГБ [26]. Выявлена значимая связь между геном *SLC6A3*, регулирующим активность транспортера дофамина, и мигренью с аурой [9].

В то же время положительный семейный анамнез мигрени встречается у пациентов с БП реже, чем в контрольной группе пациентов с мигренью без БП [20].

Эффект терапии

В публикации 1983 г. было предложено использовать агонист дофаминергических рецепторов в качестве теста, позволяющего отличить мигрень от других видов цефалгии. Действительно, пациенты с мигренью между приступами

демонстрируют более высокую восприимчивость к введению дофаминергических агентов. И пирибедил, и апоморфин заметно увеличивают мозговой кровоток у пациентов с мигренью и БП, что указывает на повышенную чувствительность дофаминовых рецепторов, которые участвуют в регуляции мозгового кровотока [27].

С дебютом БП и/или назначением дофаминергической терапии течение мигрени меняется. Среди тех, у кого была ГБ на протяжении жизни, ее уменьшение после начала паркинсонизма было зарегистрировано более чем у $2/3$ пациентов с БП [21].

В ряде исследований изучалось влияние леводопы и агонистов дофамина (ДА) на течение ГБ. G. Месо и соавт. [28] не показали существенных различий в лечебных эффектах и нежелательных явлениях противопаркинсонического лечения между группами пациентов с БП с ГБ и без нее. J.J. Van Hilten [29] в исследовании на небольшой выборке из пяти пациентов с БП пришел к выводу, что доза леводопы не связана с течением приступов мигрени. Также не было существенных различий в эквивалентной суточной дозе леводопы (LEDD) независимо от сопутствующей ГБ [13]. Напротив, P. Barbanti и соавт. [20] предположили благоприятные эффекты дофаминергической терапии на мигрень у некоторых пациентов с БП. E. Cubo и соавт. [30] обнаружили, что более низкие дозы противопаркинсонических препаратов приводили к улучшению ортостатической гипотензии у пациентов с БП и мигренью по сравнению с пациентами без мигрени. Есть мнение, что чем больше стаж применения леводопы, тем меньше интенсивность ГБ [20]. Другое объяснение уменьшения интенсивности мигрени со стажем болезни связывается с обусловленной старением дегенерацией систем регуляции боли, а не с лечением БП [15, 19, 31].

С одной стороны, мигрень повышает риск БП. С другой — у пациентов с БП уменьшается интенсивность и изменяется характер мигрени. Механизмы такого явления остаются предметом дискуссии. Может ли мигрень способствовать запуску нейродегенеративного процесса, и, напротив, является ли нейродегенерация фактором ослабления мигрени, рассмотрим далее.

Механизмы взаимосвязи мигрени и БП

Было предложено несколько механизмов взаимосвязей между мигренью и БП. Пациенты с мигренью демонстрируют хроническую дофаминергическую гиподисфункцию и повышенную чувствительность дофаминергических рецепторов, которые тесно связаны с продромальными симптомами мигрени [7, 32]. Следовательно, вполне вероятно, что дофаминергическая дисфункция может служить общим основным фактором как для мигрени, так и для БП, тем самым объясняя положительную корреляцию между этими состояниями [17, 18].

Среди теорий патофизиологии мигрени предполагается возникновение гиперактивации центральных и периферических дофаминергических путей. В стволе мозга гиперактивность рецепторов дофамина (D_2 , D_3 и D_4) в дорсальном ядре блуждающего нерва и области бульбарной постремы связана с тошнотой и рвотой во время приступа [33]. Синкопе, иногда возникающие при мигренозных пароксизмах, по-видимому, вызваны дофаминергической дисфункцией черной субстанции, а также вентральной

теgmentальной области среднего мозга и ее контролем над микроциркуляцией, что сопровождается вазодилатацией и церебральной гипоперфузией через рецепторы D_1 во время криза [34].

Еще один механизм, вероятно, связан с изменением метаболизма дофамина, начиная с тирозина, отклоняя его от пути гидроксирования к пути декарбоксилирования, что может привести к увеличению продукции ложных нейротрансмиттеров, таких как октопамин, тирамин и синефрин, которые могут действовать через болезненную модуляцию во время мигренозного криза в определенных областях мозга, таких как миндалевидное тело и гипоталамус [7].

Кроме того, в периферической нервной системе происходит гипервозбуждение дофаминергических рецепторов, расположенных в преганглионарных симпатических нервных окончаниях. Это приводит к снижению высвобождения норадреналина, что вызывает гипотензию и также может приводить к синкопе во время эпизода мигрени [28].

Результаты исследований демонстрируют роль хронизации мигрени в развитии БП. В частности, магнитно-резонансная спектроскопия показала, что изменения в таламо-кортикальном пути, который является частью кортико-базального контура базальных ганглиев при БП, могут способствовать хронизации мигрени [35, 36]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{11}C -PBR28, маркера глиальной активации, продемонстрировала, что уровни нейровоспаления в лобно-островковой коре, базальных ганглиях и первичной/вторичной соматосенсорной коре коррелируют с частотой приступов мигрени [37].

Почти все исследования с участием пациентов с БП включали пациентов только после появления двигательных симптомов заболевания, характеризующих стадию III по Брааку [38]. Предполагается возможность возникновения изменений в течении мигрени на стадиях, предшествующих появлению двигательных симптомов. Уже на ранних стадиях (I и II по Брааку) наблюдаются изменения в дофаминергических путях, таких как ядро одиночного пути и двигательный путь блуждающего нерва [39]. Накопление синуклеина в этих областях нервной системы может вызвать изменения вегетативных симптомов мигренозного криза, таких как тошнота и рвота [38, 39]. Осмофобия, которая провоцирует или сопровождает мигренозный приступ, может уменьшиться обонятельными изменениями, которые возникают у пациентов с БП задолго до появления двигательных симптомов [14, 27, 30]. Аналогично и с фотофобией как симптомом мигрени, которая возникает при дегенерации ретино-таламических дофаминовых путей. Этот механизм уменьшает действие световых стимулов как активатора таламических путей, связанных с тригеминоvascularной активацией и аллодинией при мигрени [40].

Серотонинергическая дисфункция также вовлечена в патофизиологию БП [41], при этом потеря серотонинергических клеток, как описано, появляется даже до nigrostriарной дофаминергической дегенерации [42]. Исследования на животных показывают, что высвобождение серотонина блокируется после блокады постсинаптических D_2 -рецепторов и что высвобождение серотонина в переднем мозге влечет за собой неповрежденную локальную дофаминергическую нейротрансмиссию [43]. С другой стороны, серотонинергическая недостаточность способствует нарушению нисходящего торможения боли и центральной

сенситизации ноцицептивных путей, которые вовлечены в патофизиологию мигрени [44]. В свете перекрытия между этими процессами мигрень может иметь потенциальную патологическую связь с БП. Истощение серотонина связано с повышенной чувствительностью корковых нейронов и вазоконстрикцией, вызванной распространяющейся корковой депрессией на животной модели мигрени [45, 46].

Уровень железа, необходимого для регуляции дофамина, повышен в черной субстанции пациентов с БП, что приводит к образованию токсичных кислородных радикалов и гибели дофаминергических клеток [47]. Кроме того, повышенное накопление железа в глубоких ядрах мозга у пациентов с мигренью может указывать на нарушение антиноцицептивных путей [48]. До сих пор не ясно, может ли накопление железа быть индикатором повреждения тканей или являться эпифеноменом [47]. Если повышенное отложение железа, наблюдаемое при мигрени в этих нескольких исследованиях, отражает (прямо или косвенно) повреждение нейронов, это может быть фактором риска развития БП [47–49].

Риск БП, по результатам некоторых исследований, выше у молодых (в возрасте до 65 лет), чем у пожилых женщин с мигренью. Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), играет значительную роль в патофизиологии мигрени, такой как вазодилатация, нейрогенное воспаление или передача боли [50]. У женщин с мигренью уровни CGRP в плазме и в слезе во время менструации выше, чем у женщин без мигрени [51]. Однако эта разница не наблюдается у женщин в постменопаузе или у мужчин [52]. Несмотря на выдвинутые гипотезы относительно защитной роли CGRP в патогенезе БП, CGRP вызывает нейрональную гипервозбудимость и способствует привлечению воспалительных медиаторов, которые могут изменять функцию никотиновых рецепторов в дофаминергической системе в патогенезе БП [53–55]. Повышенный уровень CGRP был обнаружен в цереброспинальной жидкости пациентов с БП и без мигрени в анамнезе [56].

Известно о повышенной частоте дислипидемии и субклинических уровнях маркеров атеросклероза у пациентов с мигренью с изменением функциональных свойств арте-

рий [23, 57, 58]. В литературе указывается на связь между дислипидемией и повышенным риском БП у мужчин с мигренью [59, 60]. Предполагается, что более высокое потребление животных жиров и насыщенных жиров повышает риск БП у мужчин, но та же картина не наблюдалась у женщин [61]. Существует гипотеза, что альфа-синуклеин может в значительной степени влиять на липидный обмен у мужчин. Это подтверждается исследованием на мышинной модели БП, показывающим, что изменения в составе клеточной мембраны из-за альфа-синуклеина различаются между полами [61].

БП может улучшить клиническое течение мигрени. Возможные объяснения включают в себя длительный профилактический эффект хронической дофаминергической терапии или положительное влияние патофизиологии БП, а именно — дегенерации черного вещества, на механизмы мигрени.

Препараты для снижения уровня холестерина или препараты, модулирующие CGRP (например, триптаны), могут влиять на развитие БП. Не стоит забывать, что и некоторые профилактические препараты для лечения мигрени, включая бета-блокаторы, флунаризин и вальпроовую кислоту, сами вызывают, хотя и редко, побочные двигательные нарушения (чаще тремор, чем гипокинезию и ригидность).

Заключение

Пациенты с БП чаще страдают мигренью в течение жизни по сравнению с общей популяцией. В основе обоих заболеваний лежат дофаминергические механизмы с дезорганизацией функционирования структур ствола мозга. Частота и выраженность мигрени у пациентов с БП снижаются. Является ли мигрень фактором риска развития БП? Может ли гипервозбудимость дофаминовых рецепторов при мигрени способствовать запуску процессов нейродегенерации с накоплением альфа-синуклеина, а профилактическое лечение мигрени быть фактором риска или антириска БП? Может ли повышенная активность CGRP приводить к БП? Почему мигрень отступает у пациентов с БП, а дофаминергическая терапия не провоцирует приступы? На эти и другие вопросы ученым еще предстоит ответить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 neurologii 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.)].
2. Ali MD, Gayasuddin Qur F, Alam MS, et al. Global Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis and Current Therapeutic Novelities in Migraine Therapy and their Prevention: A Narrative Review. *Curr Pharm Des*. 2023;29(41):3295-311. doi: 10.2174/0113816128266227231205114320
3. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левина ОС, редакторы. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Москва: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с. [Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. Extrapyramidal disorders. Guide to diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 608 p. (In Russ.)].
4. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1 [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest as parkinsonism syndrome. Clinical Recommendations. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1 (In Russ.)].
5. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1.
6. Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and Functional Brain Changes in Migraine. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):211-23. doi: 10.1007/s40122-021-00240-5. Epub 2021 Feb 16.
7. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci*. 2013 May;34 Suppl 1:S67-70. doi: 10.1007/s10072-013-1415-8

8. Ha WS, Kim J, Hwang HW, et al. The association between migraine and Parkinson's disease: a nationwide cohort study. *Epidemiol Health*. 2024;46:e2024010. doi: 10.4178/epih.e2024010. Epub 2023 Dec 18.
9. Todt U, Netzer C, Toliat M, et al. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet*. 2009 Apr;125(3):265-79. doi: 10.1007/s00439-009-0623-z. Epub 2009 Jan 17.
10. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, et al. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci*. 2006 Dec 21;251(1-2):118-23. doi: 10.1016/j.jns.2006.09.013. Epub 2006 Nov 7.
11. Сергеев АВ, Гузий ЕА, Ковальчук НА и др. Роль генов дофаминергической системы в развитии хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Российский журнал боли*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124 [Sergeev AV, Guziy EA, Kovalchuk NA, et al. The role of dopaminergic system genes in the development of chronic migraine and drug-induced headache. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2024;22(4):24-9. doi: 10.17116/pain20242204124 (In Russ.)].
12. Nunes JC, Costa Bergamaschi EN, Freitas FC, et al. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol Sci*. 2014 Apr;35(4):595-600. doi: 10.1007/s10072-013-1571-x. Epub 2013 Nov 7.
13. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, et al. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38:1535-44. doi: 10.1177/0333102417739302
14. Sampaio Rocha-Filho PA, Leite Souza-Lima CF. Parkinson's disease and headaches: A cross-sectional study. *Headache*. 2020;60:967-73. doi: 10.1111/head.13815
15. Angelopoulou E, Papadopoulos AN, Spantideas N, Bougea A. Migraine, tension-type headache and Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*. 2022;58:1684. doi: 10.3390/medicina58111684
16. Залялова ЗА, Яковлева ЛА, Алтунбаев РА. Болевой синдром при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):79-81. [Zalyalova ZA, Yakovleva LA, Altunbaev RA. Pain syndrome in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):79-81 (In Russ.)].
17. Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1246-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000000840. Epub 2014 Sep 17.
18. Wang HI, Ho YC, Huang YP, Pan SL. Migraine is related to an increased risk of Parkinson's disease: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Cephalalgia*. 2016 Dec;36(14):1316-23. doi: 10.1177/0333102416630577. Epub 2016 Feb 6.
19. De Oliveira Vilaca C, Leite MA, de Souza JA, et al. The Behavior of Migraine in Patients with Parkinson's Disease. *Neurol Int*. 2015 Dec 21;7(3):6133. doi: 10.4081/ni.2015.6133
20. Barbanti P, Fabbri G, Vanacore N, et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia*. 2000 Oct;20(8):720-3. doi: 10.1111/j.1468-2982.2000.00123.x
21. Jatale V, Tiwari A, Kumar M, et al. Migraine and Tension-type Headache in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy/Corticobasal Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023 Sep-Oct;26(5):708-14. doi: 10.4103/aian.aian_604_23. Epub 2023 Sep 25.
22. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Avila Rodriguez MF, et al. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Jul;50:18-30. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.09.002. Epub 2017 Sep 30.
23. Liampas I, Mylonas KS, Brotis A, et al. Serum lipid abnormalities in migraine: A meta-analysis of observational studies. *Headache*. 2021 Jan;61(1):44-59. doi: 10.1111/head.14039. Epub 2021 Jan 4.
24. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):201-6. doi: 10.1212/wnl.49.1.201
25. Emin Erdal M, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001 Oct 19;94(1-2):193-6. doi: 10.1016/s0169-328x(01)00219-4
26. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):1009-13. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01415.x
27. Indo T, Naito A, Sobue I. Clinical characteristics of headache in Parkinson's disease. *Headache*. 1983 Sep;23(5):211-2. doi: 10.1111/j.1526-4610.1983.hed2305211.x
28. Meco G, Frascarelli M, Pratesi L, et al. Headache in Parkinson's disease. *Headache*. 1988 Feb;28(1):26-9. doi: 10.1111/j.1365-2524.1988.hed2801026.x
29. Van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94 Suppl:S168-70. doi: 10.1016/0303-8467(92)90060-g
30. Cubo E, Kompoliti K, Leurgans SE, Raman R. Dopaminergic hypersensitivity in patients with Parkinson disease and migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):30-2. doi: 10.1097/00002826-200401000-00009
31. Парфенов ВА, Пожидаев КА. Хроническая мигрень в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2019;25(5-6):47-51. doi: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151 [Parfenov VA, Pozhidaev K.A. Chronic migraine in the elderly. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25(5-6):47-51. doi: 10.26347/1607-2499201905-06047-0151 (In Russ.)].
32. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol*. 2010;23:275-81. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283378d5c
33. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007 Nov;27(11):1308-14. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01478.x
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
35. Lin YK, Tsai CL, Lin GY, et al. Pathophysiology of Chronic Migraine: Insights from Recent Neuroimaging Research. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Nov;26(11):843-54. doi: 10.1007/s11916-022-01087-x. Epub 2022 Oct 7.
36. Niddam DM, Lai KL, Tsai SY, et al. Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine. *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):377-90. doi: 10.1093/brain/awx331
37. Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: a [11C]PBR28 PET/MRI study. *Neurology*. 2019;92:e2038-e2050. doi: 10.1212/WNL.0000000000007371
38. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994 Dec;50(4):1088-101.
39. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ и др. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 [Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, et al. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 (In Russ.)].
40. Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, et al. Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. *Eur J Neurol*. 2018 Jul;25(7):917-e69. doi: 10.1111/ene.13624. Epub 2018 Apr 18.

41. Fox SH, Chuang R, Brochie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord.* 2009 Jul 15;24(9):1255-66. doi: 10.1002/mds.22473
42. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121-34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9. Epub 2004 Aug 24.
43. Mendlin A, Martin FJ, Jacobs BL. Dopaminergic input is required for increases in serotonin output produced by behavioral activation: an in vivo microdialysis study in rat forebrain. *Neuroscience.* 1999;93(3):897-905. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00213-4
44. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Dec;9(6):415-22. doi: 10.1007/s11916-005-0021-8
45. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci.* 2012 Apr;19(2):88-94. doi: 10.5214/ans.0972.7531.12190210
46. Saengjaroentharn C, Supornsilpchai W, Ji-Au W, et al. Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway. *Int J Neurosci.* 2015 Feb;125(2):130-9. doi: 10.3109/00207454.2014.908876. Epub 2014 May 19.
47. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2012 Apr;46(1):1-18. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.054. Epub 2012 Jan 12.
48. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia.* 2009 Mar;29(3):351-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01723.x. Epub 2008 Nov 19.
49. Chen Z, Zhao H, Chen X, et al. The increased iron deposition of the gray matter over the whole brain in chronic migraine: An exploratory quantitative susceptibility mapping study. *Mol Pain.* 2022 Jan-Dec;18:17448069221074987. doi: 10.1177/17448069221074987
50. Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;255:121-30. doi: 10.1007/164_2018_201
51. Raffaelli B, Storch E, Overeem LH, et al. Sex Hormones and Calcitonin Gene-Related Peptide in Women With Migraine: A Cross-sectional, Matched Cohort Study. *Neurology.* 2023 Apr 25;100(17):e1825-e1835. doi: 10.1212/WNL.000000000000207114. Epub 2023 Feb 22.
52. Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia.* 2019 Mar;39(3):435-44. doi: 10.1177/0333102417739584. Epub 2017 Oct 30.
53. Thornton E, Vink R. Substance P and its tachykinin NK1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2015 Sep;10(9):1403-5. doi: 10.4103/1673-5374.165505
54. Gimeno-Ferrer F, Eitner A, Bauer R, et al. From spreading depolarization to epilepsy with neuroinflammation: The role of CGRP in cortex. *Exp Neurol.* 2022 Oct;356:114152. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114152. Epub 2022 Jun 26.
55. Di Angelantonio S, Giniatullin R, Costa V, et al. Modulation of neuronal nicotinic receptor function by the neuropeptides CGRP and substance P on autonomic nerve cells. *Br J Pharmacol.* 2003 Jul;139(6):1061-73. doi: 10.1038/sj.bjp.0705337
56. Svenningsson P, Palhagen S, Mathe AA. Neuropeptide Y and Calcitonin Gene-Related Peptide in Cerebrospinal Fluid in Parkinson's Disease with Comorbid Depression versus Patients with Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 2017 Jun 12;8:102. doi: 10.3389/fpsy.2017.00102
57. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):15-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.016. Epub 2008 Nov 1.
58. Красников АВ, Шведков ВВ, Шабалина АА, Костырева МВ. Диагностика дислипидемии при эпизодической мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(5):17-8. doi: 10.17116/pain2021190325 [Krasnikov AV, Shvedkov VV, Shabalina AA, Kostyeva MV. Diagnostics of dyslipidemia in episodic migraine. *Zhurnal neurologii psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(5):17-8. doi: 10.17116/pain2021190325 (In Russ.)].
59. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008 May 20;70(21):1972-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000312511.62699.a8. Epub 2008 Apr 9.
60. Nam GE, Kim SM, Han K, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018;15:e1002640. doi: 10.1371/journal.pmed.1002640
61. Chen H, Zhang SM, Hernaan MA, et al. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1007-14. doi: 10.1093/aje/kwg073

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
01.03.2025 / 21.05.2025 / 22.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>
Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>
Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Структурные и функциональные изменения головного мозга при дисморфическом расстройстве по данным нейровизуализации



Медведев В.Э.^{1,2}

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)», Москва; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Телесное дисморфическое расстройство (ДМ) характеризуется озабоченностью человека воображаемыми дефектами своей внешности, которые едва заметны или даже совершенно незаметны другим людям, что вызывает значительные нарушения повседневного функционирования человека. При ДМ описаны: функциональные нарушения в обработке зрительной информации в лобно-стриарной и лимбической системах, снижение общей эффективности связей белого вещества, уменьшение толщины коры в височных и теменных долях, а также корреляция между данными нейровизуализации и клиническими проявлениями, такими как тяжесть симптомов и степень осознанности.

При МРТ выявляются большее количество белого вещества и увеличение объема таламуса, уменьшение толщины коры в левой височной и теменной долях, уменьшение общего количества серого вещества, а также корреляции между этими отклонениями и клиническими симптомами, тяжестью, продолжительностью ДМ и степенью его осознанности. Функциональная МРТ демонстрирует, что при ДМ наблюдаются aberrantная функциональная связь в пределах затылочно-височной сети при обработке изображения лиц, гиперактивность лобно-стриарной системы, хвостатого ядра, регионарная гиперактивность мозга во время провокации симптомов. Исследования с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявляют нарушение перфузии в затылочных областях с вовлечением темных долей.

Структурные, объемные и функциональные данные, полученные при нейровизуализации при ДМ, могут помочь пролить свет на патофизиологию и нейробиологические основы этого состояния. В будущих исследованиях необходимо дополнительно изучать и использовать результаты визуализации в качестве потенциальных прогностических биомаркеров эффективности лечения и исходов заболевания.

Ключевые слова: телесное дисморфическое расстройство; дисморфия; нейровизуализация; магнитно-резонансная томография; функциональная магнитно-резонансная томография.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев В.Э. Структурные и функциональные изменения головного мозга при дисморфическом расстройстве по данным нейровизуализации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):104–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-104-111

Structural and functional brain changes in body dysmorphic disorder according to neuroimaging data

Medvedev V.E.^{1,2}

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

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Body dysmorphic disorder (BDD) is characterized by an individual's preoccupation with imagined defects in their appearance that are barely noticeable or completely unnoticeable to others, leading to significant impairments in daily functioning. In BDD, the following have been described: functional disturbances in visual information processing in the fronto-striatal and limbic systems, reduced global efficiency of white matter connectivity, decreased cortical thickness in the temporal and parietal lobes, as well as correlations between neuroimaging findings and clinical manifestations such as symptom severity and level of insight.

MRI reveals increased white matter volume and thalamic volume, decreased cortical thickness in the left temporal and parietal lobes, a reduction in total gray matter volume, and correlations between these abnormalities and clinical symptoms, severity, duration of BDD, and level of insight. Functional MRI demonstrates aberrant functional connectivity within the occipito-temporal network during face processing, hyperactivity of the fronto-striatal system and caudate nucleus, and regional brain hyperactivity during symptom provocation. Studies using single-photon emission computed tomography show perfusion abnormalities in the occipital regions with parietal lobe involvement.

Structural, volumetric, and functional data obtained from neuroimaging studies of BDD may help illuminate the pathophysiology and neurobiological underpinnings of this condition. Future research should further investigate and utilize neuroimaging results as potential prognostic biomarkers for treatment efficacy and disease outcomes.

Keywords: body dysmorphic disorder; dysmorphia; neuroimaging; magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE. Structural and functional brain changes in body dysmorphic disorder according to neuroimaging data. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):104–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-104-111

Дисморфия (ДМ; син.: телесное дисморфическое расстройство по МКБ-11 [1], дисморфическое расстройство, дисморфобия [2], дисморфомания [3]) характеризуется постоянной чрезмерной озабоченностью одним или несколькими реальными или воображаемыми дефектами или недостатками внешности, воспринимаемыми так самим субъектом и незаметными или лишь слегка заметными для окружающих [4–6].

ДМ — тяжелое психическое заболевание, которым страдает 0,7–2,9% населения [6, 7]. Симптомы настолько серьезны, что вызывают значительный дистресс и функциональные нарушения в различных сферах жизни [1]. На протяжении всей жизни расстройство влечет за собой высокий уровень госпитализации (48%), а также угрожающий риск смертности, поскольку 24–28% больных пытаются покончить жизнь самоубийством [8].

Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о полиморфной картине синдрома ДМ, развивающегося в рамках гетерогенной психической патологии (шизофрения, расстройства личности, аффективные расстройства, психические расстройства органического генеза) [9, 10].

Развитие ДМ может быть обусловлено наличием психоэмоционального стресса, а также происходить аутохтонно в любом возрастном периоде [11, 12]. Клиническая картина ДМ может как включать монотематические сверхценные представления о «недостатке(ах)» внешности, так и входить в структуру иных психопатологических симптомокомплексов (ипохондрический, депрессивный, обсессивно-компульсивный, бредовой) [12, 13].

В последние десятилетия проводятся исследования по выявлению структурных и функциональных изменений головного мозга (ГМ) при ДМ [14–18]. В отечественной литературе не найдено обзоров по этой теме, что и послужило основанием для данной статьи.

Поиск литературы проводился на платформах PubMed, Google Scholar и РИНЦ. Для поиска применялись следующие термины на русском и английских языках, фигурирующие в названиях и аннотациях: «магнитно-резонансная томография (МРТ)», «функциональная МРТ (фМРТ)», «магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)», «магнитный резонанс», «рентгеновская компьютерная томография (РКТ)», «позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)», «однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)», «позитрон», «эмиссионная томография», «визуализация», «нейровизуализация», «томография», «диффузионно-тензорная визуализация (МРТ-трактография)» «дисморфобическое расстройство», «дисморфобия», «дисморфия».

В анализ включались оригинальные исследования, в которых сравнивались результаты нейровизуализации у взрослых пациентов с ДМ и лиц контрольной группы. Исследования включали структурные (МРТ, компьютерная томография — КТ) и функциональные (фМРТ, МРС, ПЭТ, ОФЭКТ) методы нейровизуализации ГМ. Исследования с участием детей и подростков не включались, поскольку их ГМ отличается с точки зрения взаимосвязей, функции обработки и визуализации [19, 20]. На дату окончания поиска (25 декабря 2024 г.) найдено 217 публикаций, 43 из которых отобраны для анализа по критериям включения. Остальные публикации не включались из-за нерелевантности темы или дизайна исследования.

В сравнительных исследованиях по измерению объема морфологических структур ГМ пациентов с ДМ на сегодняшний день не получено однозначных и убедительных результатов (табл. 1).

При МРТ выявляются относительный сдвиг влево хвостатого ядра и увеличение объема белого вещества при ДМ, что указывает на аномалию процессов развития [21].

В исследовании М. Атмаса и соавт. [22] при МРТ фиксируются меньшие объемы ОФК и передней поясной извилины, большие объемы белого вещества, а также тенденция к увеличению объема таламуса при ДМ.

В. Вучанан и соавт. [23] описывают на МРТ при ДМ меньший общий объем серого вещества, правой ОФК, таламуса, левой поясной извилины, гиппокампа слева и левой миндалины. S.A. Grace и соавт. [26] указывают на уменьшение толщины серого вещества кортикального слоя левой средней височной и левой нижней теменной извилин при МРТ пациентов с ДМ.

J.D. Feusner и соавт. [24] и S.K. Madsen с соавт. [25], напротив, не обнаруживают на МРТ статистически значимой разницы в объемах и расположении структур ГМ при ДМ и в контрольной группе.

В исследованиях с применением диффузионно-тензорной визуализации (МРТ-трактография) выявляется дезорганизация структуры волокон в трактах белого вещества [16]: нижнем продольном пучке [32], а также больших шипцах [16].

В. Вучанан и соавт. [23] описывают снижение пространственной фракционной анизотропии в большинстве основных трактов белого вещества (таких как верхний продольный пучок, нижний лобно-затылочный пучок и мозолистое тело) при ДМ.

А. Zhang и соавт. [18] и D.A. Vaughn и соавт. [7] заключают, что пациенты с ДМ демонстрируют увеличение нормализованной длины пути в белом веществе, включающего лобный, базальный ганглии и задние поясные узлы.

При проведении фМРТ пациенты с ДМ имеют отличающийся паттерн активации мозга, например другие пространственные частоты, большую активность левого полушария и двустороннюю активацию миндалевидного тела при разглядывании собственного лица [8] и лиц других людей [19].

Альтернативными находками при фМРТ являются повышенная активация левой ОФК и головки хвостатого тела с двух сторон у испытуемых с нормальной пространственной частотой и снижение активности в левой затылочной коре у лиц с низкой пространственной частотой, а также лобно-стриарная гиперактивность [33]. Полученные W. Li и соавт. [28] результаты фМРТ показывают гипоактивность в областях обработки зрительной информации (затылочной веретенообразной коре, предклинье, латеральной затылочной коре и дорсальном зрительном по-

токе) у пациентов с ДМ, когда они рассматривают лица и тела на различных пространственных частотах. Кроме того, в группе ДМ наблюдается гиперактивность веретенообразной коры при просмотре с высокой пространственной частотой.

Также при фМРТ у пациентов с ДМ выявляется активация лобно-стриарных областей и систем обработки визуальной информации, особенно в правой зрительной коре, головке хвостатого ядра с двух сторон, правых прецентральной и постцентральной извилинах, правой передней поясной извилины, правой и левой ОФК [27]. У пациентов с ДМ наблюдается меньшая активность в областях парагиппокампальной извилины, язычной извилины и предклинья. При этом отмечается большая активация в медиальных префронтальных областях, отвечающих за обработку в деталях (высокая пространственная частотность) [27].

C. Bohon и соавт. [30] при фМРТ обнаружили линейную взаимосвязь между активностью миндалины и вентрального зрительного потока у пациентов с ДМ. Таким образом, авторы приходят к выводу, что, по-видимому, существует связь между активностью вентрального зрительного потока в отношении стимулов распознавания собственного лица при ДМ.

T.D. Moody и соавт. [34] представляют данные фМРТ, свидетельствующие о том, что более низкая взаимосвязь в пределах затылочно-височной сети коррелирует с возрастанием тяжести симптомов ДМ.

Помимо прочего, пациенты с ДМ демонстрируют при фМРТ аномальную связь между миндалевидным телом и височной долей [29], а в исследовании J.C. Veuske и соавт. [31] фиксируется, что у пациентов с ДМ при фМРТ наблюдается снижение локальной взаимосвязи в правой миндалине.

Результаты исследования S.A. Grace и соавт. [29] указывают на более выраженную функциональную взаимосвязь в состоянии покоя между левым миндалевидным телом, левой средней височной извилиной и левой нижней височной извилиной у пациентов с ДМ.

D. Rangaprakash и соавт. [35] описывают при фМРТ одностороннюю связь между медиальной префронтальной корой и миндалевидным телом при ДМ (от левой медиальной префронтальной коры к правому миндалевидному телу) в сравнении с пациентами с расстройствами пищевого поведения. Кроме того, пациенты с ДМ при просмотре «страшных» лиц демонстрируют значитель-

Таблица 1. Сравнительные данные о вовлеченности структур ГМ при ДМ, полученные при проведении МРТ и фМРТ

Table 1. Comparative data on the involvement of brain structures in BDD based on MRI and functional MRI

Структура ГМ	Изменения относительно контрольной группы
Белое вещество	Большой объем [21, 22] Нет отличий [24]
Серое вещество: весь объем	Нет отличий [22, 24, 25] Меньший общий объем [23, 26]
ОФК	Меньший объем [22, 23] Нет отличий [25] Повышенная активация слева [27]
затылочная кора	Гипоактивность в веретенообразной, латеральной затылочной коре и дорсальном зрительном потоке с низкой пространственной частотой [27, 28] Гиперактивность веретенообразной коры, при просмотре с высокой пространственной частотой [27, 28]
передняя поясная извилина	Меньший объем [22]
левая поясная извилина	Меньший объем [23]
нижняя лобная извилина	Нет отличий [24]
левая средняя височная извилина	Лобно-стриарная гиперактивность [27]
левая нижняя теменная извилина	Уменьшение толщины кортикального слоя [26]
Подкорковые структуры: гиппокамп	Меньший объем слева [23]
таламус	Увеличение объема [22] Уменьшение объема [15]
хвостатое ядро	Асимметрия — сдвиг влево [21] Нет отличий [22, 24] Повышенная активация головки хвостатого тела с двух сторон [27]
миндалевидное тело	Нет отличий [24] Большая двусторонняя активация [24] Аномальная связь с височной долей [29]
миндалины	Меньший объем слева [23] Повышенная активность [30] Снижение локальной взаимосвязи в правой миндалине [31]
лобный, базальный ганглии и задние поясные узлы	Увеличение нормализованной длины пути в белом веществе [18]

Примечание. ОФК — орбитофронтальная кора.

ную связь между правой передней поясной извилиной и миндалевидным телом.

T.D. Moody и соавт. [36] публикуют данные фМРТ пациентов с ДМ и расстройствами пищевого поведения, когда они рассматривают фотографии тел других людей. Авторы указывают на гипоактивность дорсальных зрительных и теменных сетей обработки информации при ДМ, что согласуется с предыдущими данными о гипоактивности зрительных систем восприятия лиц при ДМ [8, 16]. Кроме того, при ДМ обнаруживается повышенная взаимосвязь в дорсальном отделе обработки зрительной информации и низкая взаимосвязь в теменной сети. При этом вовлеченные регионы ГМ находятся преимущественно в пределах соматосенсорных компонентов теменной сети. Аберрантная активность и взаимосвязь ассоциированы у пациентов с тяжестью симптомов ДМ и субъективными оценками внешнего вида. Например, более низкая активация дорсальной зрительной сети связана с худшим пониманием у пациентов с ДМ [36].

Наконец, исследование с применением ОФЭКТ, проведенное N.C. Vulink и соавт. [37], демонстрирует аномальную активность дофаминергической системы у пациентов с ДМ. В частности, у них выявляется более низкая эффективность стриарных дофаминовых $D_{2/3}$ -рецепторов в скорлупе и хвостом ядра.

Обсуждение

В ходе нейровизуализационных сравнительных исследований убедительно демонстрируется, что у пациентов с ДМ присутствует ряд структурных и функциональных изменений ГМ, коррелирующих с нарушением исполнительных функций, избирательного внимания, процессов обработки информации, вербальной и невербальной памяти, распознавания эмоций других и предвзятой интерпретацией нейтральных сигналов в качестве негативных, торможением реакций и визуальной обработки [23, 27], нарушением пространственной рабочей памяти и скорости мышления [38]. На основании этих данных предложена модель патофизиологии ДМ, включающая нарушения обработки визуальной информации и эмоций, а также дисфункцию лимбической и лобно-стриарной систем [39]. Сочетание этих факторов может, в определенной степени, обусловить высокий уровень тревоги, искажение восприятия, плохое понимание зрительной информации, навязчивые мысли и компульсивное поведение (табл. 2).

В то же время полученные в исследованиях результаты довольно противоречивы, что можно объяснить разным средним возрастом участников (и, следовательно, продолжительностью расстройства), разными критериями исключения, касающимися текущего или прошлого приема препаратов, а также сопутствующими заболеваниями, размерами и техническими различиями в аппаратах МРТ и параметрах получения изображения.

Отмечаемое в ряде работ увеличение объема белого вещества может отражать увеличение количества миелина в нервных волокнах или увеличение доли нейтроглии, связанное с первичными процессами развития [21, 22, 24]. Уменьшение объема серого вещества или толщины коры [15, 25, 26], изменение функциональной активности височ-

Таблица 2.

Возможное влияние структурных и патофизиологических изменений ГМ на клинические проявления ДМ

Table 2.

Possible influence of structural and pathophysiological brain changes on the clinical manifestations of BDD

Структурные и функциональные изменения ГМ	Возможные клинические проявления
Повышенная активность левого полушария и двусторонняя активация миндалевидного тела	Изменения в визуальной обработке в целом, в том числе с искаженным восприятием собственного внешнего вида и при разглядывании лиц других людей [7, 24, 30]
Изменение объема и функциональная гиперактивность левой нижней лобной извилины и правой миндалины	Патологическая обработка визуализации лиц [40]
Уменьшение толщины серого вещества в левой верхней височной коре, в правой височной веретенообразной коре и увеличение объема серого вещества в правом хвостом ядре	Выраженность тревоги [23, 24]
Активация и снижение локальной взаимосвязи правой миндалины	Выраженность тревоги Увеличение выраженности симптомов ДМ [14, 30, 31]
Дезорганизация волокон в нижнем продольном пучке, а также в больших шипцах	Плохое понимание и неспособность точно воспринимать и/или контекстуализировать зрительные стимулы [41]
Низкая передача информации между первичными и вторичными зрительными областями коры, а также в височной доле	Нарушение процессов обработки визуализации, эмоций/памяти [16, 17, 27, 32]
Низкая взаимосвязь в пределах затылочно-височной сети	Возрастание тяжести симптомов ДМ Искажение обработки визуализации лица [34]
Вентральные зрительные потоки	Выраженность тревоги при ДМ [30]
Сниженная активность дорсально-затылочной коры и вентролатеральной префронтальной коры	Большая тяжесть симптомов [30]
Нарушение целостности белого вещества и неэффективные связи между различными областями ГМ (низкая фракционная анизотропия)	Эмоциональная и когнитивная дисрегуляция [42]
Увеличение нормализованной длины пути и снижение эффективности взаимосвязей (передачи информации) внутри белого вещества мозга между лобным, базальным ганглием и задними поясными узлами	Повышение убежденности во внимании окружающих к мнимому дефекту [7, 18, 43]

ной и теменной сети приводят к искажению в распознавании собственного лица, а также лиц и основных эмоций окружающих [44, 45].

При оценке клинических переменных отмечается, что тяжесть симптомов ДМ положительно коррелирует с объемом левой нижней лобной извилины и правой миндалины [33] и отрицательно — с объемом левой миндалины [15]. Длительность заболевания отрицательно коррелирует с объемами ОФК [15, 22], а тяжесть тревоги связана как с уменьшением толщины серого вещества в левой передней височной коре, верхней височной веретенообразной коре и правой височной веретенообразной коре, так и с увеличением объема серого вещества в правом хвостатом ядре [25].

У пациентов с ДМ снижена распространенность фракционной анизотропии [23], что может опосредовать эмоциональную и когнитивную дизрегуляцию [46].

Выявляемые при фМРТ ГМ аномальные паттерны регионарной гиперактивности мозга в базальных ганглиях и ОФК положительно коррелируют с тяжестью симптомов расстройства, а также могут быть связаны с эмоциональными реакциями, такими как отвращение, или симптомами навязчивых мыслей и компульсивным поведением [8, 24, 27, 31, 36].

Наблюдаемая при ДМ склонность пациентов сосредотачиваться на деталях, а не на картине в целом, возможно, также объясняется снижением активности в визуально-ассоциативных областях (в парагиппокампальной извилине, язычной извилине и предклинье), аберрантной пространственно-временной активацией и явлениями аберрантной лобно-лимбической взаимосвязи, а также повышенной активацией медиальных префронтальных областей [27, 28, 35].

Тяжесть тревоги определяется у пациентов с ДМ активацией правого миндалевидного тела и активностью в вентральном визуальном потоке [30].

Многие, но далеко не все, находки изменения объема и функциональной активности ГМ подтверждают концептуализацию ДМ в рамках обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), но не расстройств аффективного спектра, поскольку наблюдаемые морфометрические отклонения затрагивают те же участки ГМ, что и при ОКР [47–51]. Уменьшение объема левой ППК и ОФК может опосредовать нарушение регуляции эмоций при ДМ [52–55], а аномалии в модульной организации, вовлекающие лобные, базальные ганглии, задние поясные узлы [46], могут опосредовать компульсивное поведение (ритуалы) при ДМ [18]. Снижение доступности стриарных дофаминовых $D_{2/3}$ -рецепторов и дисфункция системы вознаграждения также согласуются с аналогичными данными при ОКР и могут реализоваться таким компульсивным поведением, как «симптом зеркала», постоянный контроль особенностей внешности, настойчивый поиск разубеждения [37].

В некоторых исследованиях функциональные нарушения при ДМ сравниваются с таковыми при нервной анорексии (НА). Описываются отчетливые общие аномалии в паттернах взаимосвязи при визуальной обработке, при кодировании функции обобщения и процессов обработки тела, а также в паттернах фронтолимбической взаимосвязи [28, 35, 36]. Другой общей находкой при НА и ДМ

являются повышенная по сравнению с контрольной группой взаимосвязь в дорсальной зрительной сети и сниженная взаимосвязь в теменной сети при рассматривании тел других людей [36]. Это частично объясняет общую черту искаженного восприятия при НА и ДМ, поскольку теменная сеть участвует в восприятии тела, а стриарная сеть участвует в обработке лица, восприятии тела и системе вознаграждения. Кроме того, ДМ и НА имеют аномальную взаимосвязь между медиальной префронтальной корой и миндалевидным телом при повторяющемся воздействии испуганными лицами [35]. Поскольку известно, что эти области и их взаимосвязи играют решающую роль в выражении и модуляции страха, эти результаты дают основу для понимания сходства аберрантных схем обработки страха при ДМ и НА и их клинико-динамических взаимосвязей.

Полученные данные представляются перспективными для разработки патогенетического лечения ДМ. Например, чрезмерно интенсивная связь между левым миндалевидным телом и височной долей при фМРТ в состоянии покоя нормализуется с помощью интраназального введения окситоцина [29]. Учитывая хотя бы общую патофизиологическую основу ДМ и ОКР, изменения, обнаруженные у пациентов с ДМ, могут уменьшаться после фармакологического лечения и психотерапии. Например, увеличенный объем таламуса уменьшается у подростков с ОКР на фоне терапии пароксетином [56]. Аналогично, гиперактивность передней поясной извилины продолжает увеличиваться при провокации симптомов [57] и нормализуется после успешного лечения ОКР [58]. Также обнаружена редукция увеличенного левого миндалевидного тела, наблюдаемого при ОКР, после лечения [59].

Заключение

Нейровизуализационные измерения объемов структур ГМ при МРТ дают неубедительные результаты, указывающие на то, что у пациентов с ДМ наблюдаются большее количество белого вещества и увеличение объема таламуса [21–23], уменьшение толщины коры в левой височной и теменной долях [26], уменьшение общего количества серого вещества [23], а также корреляции между этими отклонениями и клиническими симптомами, тяжестью, продолжительностью расстройства или степенью его осознанности [20, 24, 25].

Данные фМРТ демонстрируют, что при ДМ наблюдаются нарушения в зрительной обработке, лобно-стриарной и лимбической системах [8, 24, 27, 31, 34]. Точнее исследования показывают аберрантную функциональную связь в пределах затылочно-височной сети при обработке изображения лиц [34], гиперактивность лобно-стриарной системы, ОФК, хвостатого ядра при рассматривании собственного лица [7]. Также отмечаются регионарная гиперактивность мозга в ОФК и базальном ганглии во время провокации симптомов ДМ [31], аномальные паттерны активации мозга при визуальной обработке собственного лица [7], лиц других людей [33], тела [36], неодушевленных предметов [27]. Более того, описывается, что пациенты с ДМ склонны сосредотачиваться на деталях, а не на картине в целом [27]. Исследование функциональной нейровизуализации у лиц с ДМ с применением ОФЭКТ выявляет нарушение перфузии в затылочных об-

ластях с вовлечением теменных долей [59], что характерно для измененного восприятия тела при ДМ.

В будущем при установлении убедительных корреляций между клинической картиной ДМ и структурной и физиологической организацией ГМ многообещающей видится

возможность использования нейровизуализационных данных МРТ и фМРТ для оценки эффективности терапии, а также в качестве прогностического фактора клинического течения или тяжести расстройства уже с момента постановки диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 2020. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (accessed 16.07.2021).
2. Morselli E. Sulla dismorfofobia e sullatafe-fobia. *Bollettinodella Accademia gi Genova*. 1886;6:110-9.
3. Коркина МВ. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. Москва: Медицина; 1984. [Korkina MV. Dismorphomania in Adolescence and Young Adulthood. Moscow: Meditsina; 1984 (In Russ.)].
4. Медведев ВЭ. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б. Ганнушкина)*. 2016;18(6):49-54. [Medvedev VE. Mental disorders with causeless appearance discontentment in plastic surgeons' and cosmetologists' patients. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2016;18(6):49-54 (In Russ.)].
5. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Мартынов СЕ, Виссарионов ВА. Дисморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017;(2):48-55. [Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, Vissarionov VA. Dismorphic disorder in the structure of mental disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Psikhicheskoye zdorov'ye*. 2017;(2):48-55 (In Russ.)].
6. Phillips KA, Wilhelm S, Koran LM, et al. Body dysmorphic disorder: some key issues for DSM-V. *Depress Anxiety*. 2010 Jun;27(6):573-91. doi: 10.1002/da.20709
7. Vaughn DA, Kerr WT, Moody TD, et al. Differentiating weight-restored anorexia nervosa and body dysmorphic disorder using neuroimaging and psychometric markers. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0213974. doi: 10.1371/journal.pone.0213974
8. Feusner JD, Moody T, Hembacher E, et al. Abnormalities of visual processing and frontostriatal systems in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):197-205. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.190
9. Медведев ВЭ, Виссарионов ВА, Фролова ВИ, Славянская ТА. Психопатологические аспекты недовольства внешностью в эстетической медицине. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2016;(1):31-9. [Medvedev VE, Vissarionov VA, Frolova VI, Slavyanskaya TA. Psychopathological aspects of dissatisfaction with appearance in aesthetic medicine. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Bulletin of Postgraduate Medical Education*. 2016;(1):31-9 (In Russ.)].
10. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: гетерогенные факторы риска и клиничко-динамические характеристики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;(2):29-36. [Medvedev VE. Dismorphic disorder: heterogeneoustrisk factors and clinical-dynamic characteristics. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2021;(2):29-36 (In Russ.)].
11. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: факторы риска и стереотипы динамики. *Психическое здоровье*. 2016;(5):13-22. [Medvedev VE. Dismorphic disorder: risk factors and patterns of evolution. *Psikhicheskoye zdorov'ye = Mental Health*. 2016;(5):13-22 (In Russ.)].
12. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):49-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 [Medvedev VE. Dismorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):49-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 (In Russ.)].
13. Илюшина ЕА, Ткаченко АА. Психопатологическая структура сверхценных состояний. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2015;(2):51-8. [Ilyushina EA, Tkachenko AA. Psychopathological structure of overvalued states. *Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii = Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2015;(2):51-8 (In Russ.)].
14. Arienzo D, Leow A, Brown JA, et al. Abnormal brain network organization in body dysmorphic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013 May;38(6):1130-9. doi: 10.1038/npp.2013.18. Epub 2013 Jan 15.
15. Buchanan BG, Rossell SL, Maller JJ, et al. Brain connectivity in body dysmorphic disorder compared with controls: a diffusion tensor imaging study. *Psychol Med*. 2013 Dec;43(12):2513-21. doi: 10.1017/S0033291713000421. Epub 2013 Mar 11.
16. Feusner JD, Arienzo D, Li W, et al. White matter microstructure in body dysmorphic disorder and its clinical correlates. *Psychiatry Res*. 2013 Feb 28;211(2):132-40. doi: 10.1016/j.psychres.2012.11.001. Epub 2013 Feb 1.
17. Leow AD, Zhan L, Arienzo D, et al. Hierarchical structural mapping for globally optimized estimation of functional networks. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2012;15(Pt 2):228-36. doi: 10.1007/978-3-642-33418-4_29
18. Zhang A, Leow A, Zhan L, et al. Brain connectome modularity in weight-restored anorexia nervosa and body dysmorphic disorder. *Psychol Med*. 2016 Oct;46(13):2785-97. doi: 10.1017/S0033291716001458. Epub 2016 Jul 19.
19. Liu X, Gao Y, Di Q, et al. Differences between child and adult large-scale functional brain networks for reading tasks. *Hum Brain Mapp*. 2018 Feb;39(2):662-79. doi: 10.1002/hbm.23871. Epub 2017 Nov 9.
20. Machremi E, Bakirtzis C, Karakasi MV, et al. What scans see when patients see defects: neuroimaging findings in body dysmorphic disorder. *J Integr Neurosci*. 2022 Mar 18;21(2):45. doi: 10.31083/j.jin2102045
21. Rauch SL, Phillips KA, Segal E, et al. A preliminary morphometric magnetic resonance imaging study of regional brain volumes in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*. 2003 Jan 20;122(1):13-9. doi: 10.1016/s0925-4927(02)00117-8
22. Atmaca M, Bingol I, Aydin A, et al. Brain morphology of patients with body dysmorphic disorder. *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):258-63. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.012. Epub 2009 Oct 20.
23. Buchanan B, Rossell S, Maller JJ, et al. Regional brain volumes in body dysmorphic disorder compared to controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Jul;48(7):654-62. doi: 10.1177/0004867413520253. Epub 2014 Feb 4.
24. Feusner JD, Townsend J, Bystritsky A, et al. Regional brain volumes and symptom severity in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*. 2009 May 15;172(2):161-7. doi: 10.1016/j.psychres.2008.12.003. Epub 2009 Mar 27.
25. Madsen SK, Zai A, Pirnia T, et al. Cortical thickness and brain volumetric analysis in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Apr 30;232(1):115-22. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.003. Epub 2015 Feb 26.

26. Grace SA, Buchanan BG, Maller JJ, et al. Reduced cortical thickness in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 Jan 30;259:25-8. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.11.004. Epub 2016 Nov 22.
27. Feusner JD, Hembacher E, Moller H, Moody TD. Abnormalities of object visual processing in body dysmorphic disorder. *Psychol Med*. 2011 Nov;41(11):2385-97. doi: 10.1017/S0033291711000572. Epub 2011 Apr 18.
28. Li W, Lai TM, Bohon C, et al. Anorexia nervosa and body dysmorphic disorder are associated with abnormalities in processing visual information. *Psychol Med*. 2015 Jul;45(10):2111-22. doi: 10.1017/S0033291715000045. Epub 2015 Feb 5.
29. Grace SA, Labuschagne I, Castle DJ, Rossell SL. Intranasal oxytocin alters amygdala-temporal resting-state functional connectivity in body dysmorphic disorder: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Sep;107:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.022. Epub 2019 May 22.
30. Bohon C, Hembacher E, Moller H, et al. Nonlinear relationships between anxiety and visual processing of own and others' faces in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res*. 2012 Nov 30;204(2-3):132-9. doi: 10.1016/j.pscychresns.2012.09.003. Epub 2012 Nov 6.
31. Beucke JC, Sepulcre J, Buhlmann U, et al. Degree connectivity in body dysmorphic disorder and relationships with obsessive and compulsive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Oct;26(10):1657-66. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.04.011. Epub 2016 Aug 8.
32. Wang Y, Metoki A, Smith DV, et al. Multimodal mapping of the face connectome. *Nat Hum Behav*. 2020 Apr;4(4):397-411. doi: 10.1038/s41562-019-0811-3. Epub 2020 Jan 27.
33. Feusner JD, Townsend J, Bystritsky A, Bookheimer S. Visual information processing of faces in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Dec;64(12):1417-25. doi: 10.1001/archpsyc.64.12.1417
34. Moody TD, Sasaki MA, Bohon C, et al. Functional connectivity for face processing in individuals with body dysmorphic disorder and anorexia nervosa. *Psychol Med*. 2015 Dec;45(16):3491-503. doi: 10.1017/S0033291715001397. Epub 2015 Jul 29.
35. Rangaprakash D, Bohon C, Lawrence KE, et al. Aberrant Dynamic Connectivity for Fear Processing in Anorexia Nervosa and Body Dysmorphic Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Jun 26;9:273. doi: 10.3389/fpsy.2018.00273
36. Moody TD, Morfini F, Cheng G, et al. Brain activation and connectivity in anorexia nervosa and body dysmorphic disorder when viewing bodies: relationships to clinical symptoms and perception of appearance. *Brain Imaging Behav*. 2021 Jun;15(3):1235-52. doi: 10.1007/s11682-020-00323-5
37. Vulink NC, Planting RS, Figee M, et al. Reduced striatal dopamine D2/3 receptor availability in Body Dysmorphic Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):350-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.018. Epub 2015 Nov 30.
38. Dunai J, Labuschagne I, Castle DJ, et al. Executive function in body dysmorphic disorder. *Psychol Med*. 2010 Sep;40(9):1541-8. doi: 10.1017/S003329170999198X. Epub 2009 Dec 2.
39. Li W, Arienzo D, Feusner JD. Body Dysmorphic Disorder: Neurobiological Features and an Updated Model. *Z Klin Psychol Psychother (Gott)*. 2013;42(3):184-91. doi: 10.1026/1616-3443/a000213
40. Phillips KA, Hart AS, Menard W. Psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Modified for Body Dysmorphic Disorder (BDD-YBOCS). *J Obsess Compuls Relat Dis*. 2014;3:205-8.
41. Shin J, Rowley J, Chowdhury R, et al. Inferior Longitudinal Fasciculus' Role in Visual Processing and Language Comprehension: A Combined MEG-DTI Study. *Front Neurosci*. 2019 Aug 23;13:875. doi: 10.3389/fnins.2019.00875
42. Wada T, Asano Y, Shinoda J. Decreased fractional anisotropy evaluated using tract-based spatial statistics and correlated with cognitive dysfunction in patients with mild traumatic brain injury in the chronic stage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Dec;33(11):2117-22. doi: 10.3174/ajnr.A3141. Epub 2012 Jun 21.
43. Phillips KA, Hart AS, Menard W, Eisen JL. Psychometric evaluation of the Brown Assessment of Beliefs Scale in body dysmorphic disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Jul;201(7):640-3. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182983041
44. Uddin LQ, Kaplan JT, Molnar-Szakacs I, et al. Self-face recognition activates a frontoparietal "mirror" network in the right hemisphere: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2005 Apr 15;25(3):926-35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.018
45. Zeugin D, Notter MP, Knebel JF, Ionta S. Temporo-parietal contribution to the mental representations of self/other face. *Brain Cogn*. 2020 Aug;143:105600. doi: 10.1016/j.bandc.2020.105600. Epub 2020 Jul 21.
46. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):525-49. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.09.005. Epub 2007 Oct 17.
47. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):625-32. doi: 10.1001/arch-psyc.1996.01830070073011
48. Breiter HC, Filipek PA, Kennedy DN, et al. Retrocallosal white matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Aug;51(8):663-4. doi: 10.1001/arch-psyc.1994.03950080075010
49. Kang DH, Kim JJ, Choi JS, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):342-9. doi: 10.1176/jnp.16.3.342
50. Kim JJ, Lee MC, Kim J, et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry*. 2001 Oct;179:330-4. doi: 10.1192/bjp.179.4.330
51. Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, et al. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*. 2000 Jan;14(1):141-51. doi: 10.1037//0894-4105.14.1.141
52. Albert J, Lopez-Martin S, Tapia M, et al. The role of the anterior cingulate cortex in emotional response inhibition. *Hum Brain Mapp*. 2012 Sep;33(9):2147-60. doi: 10.1002/hbm.21347. Epub 2011 Aug 30.
53. Salehinejad MA, Ghanavati E, Rashid MHA, Nitsche MA. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain Neurosci Adv*. 2021 Apr 23;5:23982128211007769. doi: 10.1177/23982128211007769
54. Heatherton TF. Neuroscience of self and self-regulation. *Annu Rev Psychol*. 2011;62:363-90. doi: 10.1146/annurev.psych.121208.131616
55. Giuliani NR, Drabant EM, Gross JJ. Anterior cingulate cortex volume and emotion regulation: is bigger better? *Biol Psychol*. 2011 Mar;86(3):379-82. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.11.010. Epub 2010 Dec 5.
56. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 May;57(5):449-56. doi: 10.1001/arch-psyc.57.5.449
57. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):595-606. doi: 10.1001/arch-psyc.1996.01830070041008
58. Perani D, Colombo C, Bressi S, et al. [18F] FDGPET Study in Obsessive-Compulsive Disorder. *Br J Psychiatry*. 1995;166:244-50.
59. Carey P, Seedat S, Warwick J, et al. SPECT imaging of body dysmorphic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):357-9. doi: 10.1176/jnp.16.3.357

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
22.02.2025 / 27.05.2025 / 28.05.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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>

Строение субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны как менингеального селективного барьера и иммунологического регулятора



Николенко В.Н.¹, Оганесян М.В.¹, Уразметова К.И.¹, Ризаева Н.А.¹, Санькова М.В.¹,
Моисеева А.В.¹, Моисеенко А.А.¹, Беличенко А.А.¹, Никитина А.Т.¹, Гридин Л.А.²

¹Кафедра анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Московский центр проблем здоровья при Правительстве Москвы, Москва
¹Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11/10; ²Россия, 119049, Москва, ул. Житная, 14, стр. 3

Выявленная с помощью нейровизуализации и молекулярной биологии субарахноидальная лимфатикоподобная мембрана (СЛИМ; англ. subarachnoid lymphatic-like membrane) представляет собой очень тонкий четвертый подпаутинный менингеальный слой, который покрывает кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве, выполняет функции управления иммунными клетками, регулирования тока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), защиты и смазывания мозга.

Все компоненты дренажной системы центральной нервной системы (ЦНС), такие как интерстициальная жидкость, периваскулярные пространства, ЦСЖ, менингеальные лимфатические сосуды и шейные лимфатические узлы, работают в тесной взаимосвязи, обеспечивая не только удаление отходов и токсинов из мозга, но и поддержание гомеостаза для нормального функционирования нейронов. СЛИМ, как часть этой сложной системы, играет роль в транспортировке и фильтрации клеток и молекул, что способствует поддержанию иммунного ответа в ЦНС. Она образует оболочку вокруг мозга, сквозь которую могут пройти только очень маленькие молекулы, и, таким образом, участвует в отделении чистой ЦСЖ от «грязной».

СЛИМ может быть вовлечена в процессы, связанные с нейровоспалением и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз, что может открыть новые горизонты в лечении этих заболеваний и в изучении механизмов, лежащих в основе иммунного ответа в ЦНС.

Пересмотренная важнейшая роль мозговых оболочек в регуляции функций мозга, взаимодействие с другими компонентами дренажной системы, понимание функций СЛИМ как нового селективного барьера, участвующего в компартиментализации подпаутинного пространства, дают новый взгляд на неврологические расстройства и открывают возможности для регенеративной терапии, направленной на нейродегенеративные заболевания.

Ключевые слова: субарахноидальная лимфатикоподобная мембрана; мезотелиальная мембрана мозга; иммунная защита мозга; лимфатическая система; нейродегенеративные заболевания.

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

Для ссылки: Николенко ВН, Оганесян МВ, Уразметова КИ, Ризаева НА, Санькова МВ, Моисеева АВ, Моисеенко АА, Беличенко АА, Никитина АТ, Гридин ЛА. Строение субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны как менингеального селективного барьера и иммунологического регулятора. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(3):112–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-112-119

Structure of the subarachnoid lymphatic-like membrane as a meningeal selective barrier and immunological regulator

Nikolenko V.N.¹, Oganesyanyan M.V.¹, Urazmetova K.I.¹, Rizaeva N.A.¹, Sankova M.V.¹,
Moiseeva A.V.¹, Moiseenko A.A.¹, Belichenko A.A.¹, Nikitina A.T.¹, Gridin L.A.²

¹Department of Human Anatomy and Histology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

²Moscow Center for Health Problems under the Moscow Government, Moscow

¹11/10, Mokhovaya St., Moscow 125009, Russia; ²14/3, Zhitnaya St., 14/3 Moscow 119049, Russia

The subarachnoid lymphatic-like membrane (SLYM), identified through neuroimaging and molecular biology, is an extremely thin fourth subarachnoid meningeal layer that envelops blood vessels within the subarachnoid space. It performs critical functions including immune cell regulation, cerebrospinal fluid (CSF) flow modulation, brain protection, and lubrication. All components of the central nervous system (CNS) drainage system — interstitial fluid, perivascular spaces, CSF, meningeal lymphatic vessels, and cervical lymph nodes — operate in close coordination, providing not only waste and toxin removal from the brain, but also maintaining homeostasis essential for normal neuronal function. SLYM, as part of this complex system, plays a role in transporting and filtering cells and molecules, contributing to the regulation of the CNS immune response. It forms a sheath around the brain through which only very small molecules can pass, thereby separating "clean" CSF from "dirty" CSF.

SLYM may be involved in processes associated with neuroinflammation and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, potentially opening new avenues for treatment and understanding of the mechanisms underlying immune responses in the CNS. The revised understanding of the critical role of the meninges in brain function regulation, their interaction with other drainage system components, and the role of SLYM as a new selective barrier involved in compartmentalizing the subarachnoid space offer a new perspective on neurological disorders and create opportunities for regenerative therapies targeting neurodegenerative diseases.

Keywords: subarachnoid lymphatic-like membrane; mesothelial membrane of the brain; brain immune protection; glymphatic system; neurodegenerative diseases.

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

For reference: Nikolenko VN, Oganessian MV, Urazmetova KI, Rizaeva NA, Sankova MV, Moiseeva AV, Moiseenko AA, Belichenko AA, Nikitina AT, Gridin LA. Structure of the subarachnoid lymphatic-like membrane as a meningeal selective barrier and immunological regulator. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):112–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-112-119

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) диагностируются у все возрастающего числа людей по всему миру. Согласно данным, опубликованным в журнале *Lancet* (2021), к 2050 г. распространенность деменции удвоится в Европе и утроится в мире [1]. Число пациентов с болезнью Альцгеймера в США может вырасти до 13,8 млн к 2060 г. против 6,7 млн в 2023 г. [2]. Подобная ситуация объясняет актуальность и возрастающий градиент исследований в области взаимодействия головного мозга с компонентами внутренней среды. Открытие глимфатической системы (2012) и менингеальных лимфатических сосудов (2015) перевернуло представление ученых о транспорте веществ и метаболитов в головном мозге, стали изучаться механизмы и формы взаимодействия глиальных клеток, транспорта и дренажа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в ЦНС. Был собран большой массив данных, свидетельствующих о влиянии состояния глимфатической системы на развитие нейродегенеративных заболеваний.

Активное исследование в этой области привело к обнаружению четвертой мозговой оболочки — субарахноидальной лимфатикоподобной мембраны (СЛИМ; англ. Subarachnoid Lymphatic-like Membrane). По наличию лимфатических признаков было показано, что СЛИМ может участвовать в иммунных реакциях в головном мозге и во многих других функциях. Понимание и дальнейшее исследование механизмов взаимодействия оболочечных структур и дренажных систем ЦНС, их потенциального участия в патологии и прогрессировании нейродегенеративных болезней (деменции, инсульта, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и др.) может приблизить к разработке их терапии.

Предпосылки открытия СЛИМ

A. Key и G. Retzius еще в 1875 г. представили описательное исследование мягкой мозговой оболочки у людей [3]. Слой эпипиальной ткани (Millen J.W., Woollam D.H., 1961) [4], или промежуточный менингеальный слой (Nicholas D.S., Weller R.O., 1988) [5], описывался авторами как пучки коллагеновых волокон, расположенных в виде решеток, образующих фенестрированные листы, благодаря которым обеспечивался свободный ток ЦСЖ.

В 1983–1984 гг. В. Krisch и соавт. использовали иммуногистохимию и электронную микроскопию, чтобы показать наличие промежуточной ламеллы толщиной в две клетки, которая разделяет субарахноидальное пространство мозга на пиальное и арахноидальное [6, 7].

D.S. Nicholas и R.O. Weller [5] с помощью сканирующей электронной микроскопии смогли описать наличие промежуточного менингеального слоя между паутинной и сосудистой оболочками в спинном мозге человека.

D.N. Angelov и V.A. Vasilev [8] при изучении морфогенеза оболочек мозга у крыс наблюдали наружный пиальный слой в их развивающемся мозге.

Н. Mestre и соавт. [9, 10] занимались изучением периваскулярных пространств и связанных с ними дегенеративных изменений при старении и болезни Альцгеймера в мозге мышей. Их описания эпипиального слоя очень похожи на описания СЛИМ. Однако в их исследовании основное внимание уделялось определению вклада эпипиального слоя в формирование периваскулярной оболочки и не было детального изучения поверхности мозга [11].

Эмбриогенез, строение и топография СЛИМ

В период раннего эмбриогенеза во время закрытия нервной трубки клетки мезенхимы начинают окружать задний мозг и продолжают распространяться на средний и передний мозг. Таким образом над мозгом формируется первичная (мезенхимальная) мозговая оболочка (первичный менинкс), которая является зачатком для мозговых оболочек, черепа (кальварии) и кожи головы [12]. Затем первичная мозговая оболочка делится на внешний, плотный слой и внутренний, ретикулярный, который считается менингеальной мезенхимой. Внутри сводчатого слоя менингеальный зачаток дуальным ограничивающим слоем начинает дифференцироваться в твердую мозговую оболочку (пахименинкс), паутинную и сосудистую мозговые оболочки (лептоменинкс). Твердая оболочка содержит продольно расположенные фибробласты, в то время как мягкая представляет собой сетку свободно организованных клеток. Во время дифференциации менингеальных слоев лептоменинкс подвергается кавитации, что приводит к образованию субарахноидального пространства и паутинных трабекул [13–15].

Гистологические исследования у человеческих плодов показали, что мозговые оболочки происходят как из нервного гребня (нейроэктодермы), так и из мезодермы. Источником мезодермальных клеток названы прехордальная пластинка и параксиальная мезодерма [12]. Во многих исследованиях с использованием мезодермоспецифических антител клетки нервного гребня были обнаружены в оболочках в области переднего мозга (за исключением эндотелиальных клеток), но не в области среднего и заднего мозга, где

выявляются клетки мезодермального происхождения [16–18].

Некоторые авторы сравнивают эмбриональное происхождение СЛИМ с мезотелиальной выстилкой полостей тела вокруг сердца, легких и органов брюшной полости, основываясь на экспрессии трансмембранного гликопротеина I типа, необходимого для развития сердца, легких, селезенки и лимфатических узлов, — подоплатина (PDPN), экспрессия которого регулируется *Prox1* [19]. Эти полости тела эмбриологически происходят из листков вентральной не-сегментированной (латеральной) мезодермы. Если гипотеза о мезотелиальном происхождении СЛИМ будет подтверждена, то она окажется связанной с мезодермой боковой пластинки, а не с параксиальной мезодермой или элементами нервного гребня [19]. Таким образом, это резко контрастирует с текущими представлениями о развитии мозговых оболочек и даже может указывать на необходимость пересмотра базовых концепций развития ЦНС.

Мозговые оболочки служат нишей для стволовых клеток мозга в послеродовой жизни. Они регулируют различ-

ные процессы, включая выживание клеток, их миграцию, генерацию нейронов из предшественников, васкуляризацию и формирование мозолистого тела. Мозговые оболочки играют существенную роль в развитии головы в целом — калварии и мозга [14].

СЛИМ была идентифицирована по экспрессии *Prospero homeobox 1* (*Prox1*), который является транскрипционным фактором, определяющим судьбу лимфатического эндотелия [20]. СЛИМ — это мембрана толщиной 14–15 мкм, находящаяся под твердой мозговой оболочкой и покрывающая субарахноидальные сосуды [21]. Она образует крышу над артериями, прилегающими к мягкой мозговой оболочке, благодаря этому свежесинтезированная ЦСЖ в базальных цистернах транспортируется вдоль трех основных мозговых сосудов (передних, средних и задних), а не смешивается с ЦСЖ в более крупных субарахноидальных пространствах (рис. 1). Лимфатикоподобная мембрана занимает стратегически выгодное положение, способствуя периартериальному притоку свежесинтезированной ЦСЖ и поддерживая тем самым односторонний лимфатический транспорт ЦСЖ.

Примечательно, что микросферы диаметром 1 мкм не способны пересечь СЛИМ, однако диаметр некоторых растворенных в ЦСЖ веществ, таких как цитокины и факторы роста, значительно меньше 1 мкм [22].

Для оценки проницаемости мембраны провели эксперимент, в ходе которого вводили тетраметилродамин (TMR) декстран в глубокое внутреннее субарахноидальное пространство через *cisterna magna* у *Prox1-EGFP+* мышей, так было установлено, что СЛИМ разделяет субарахноидальное пространство на поверхностный верхний и глубокий нижний отсеки для растворителей с молекуляр-

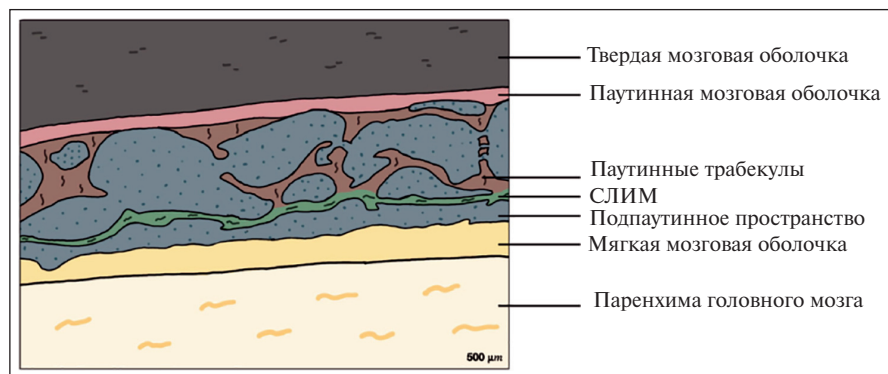


Рис. 1. Схема расположения СЛИМ на фронтальном срезе мозга и мозговых оболочек¹

Fig. 1. Scheme of the location of SLYM on a coronal section of the brain and meninges

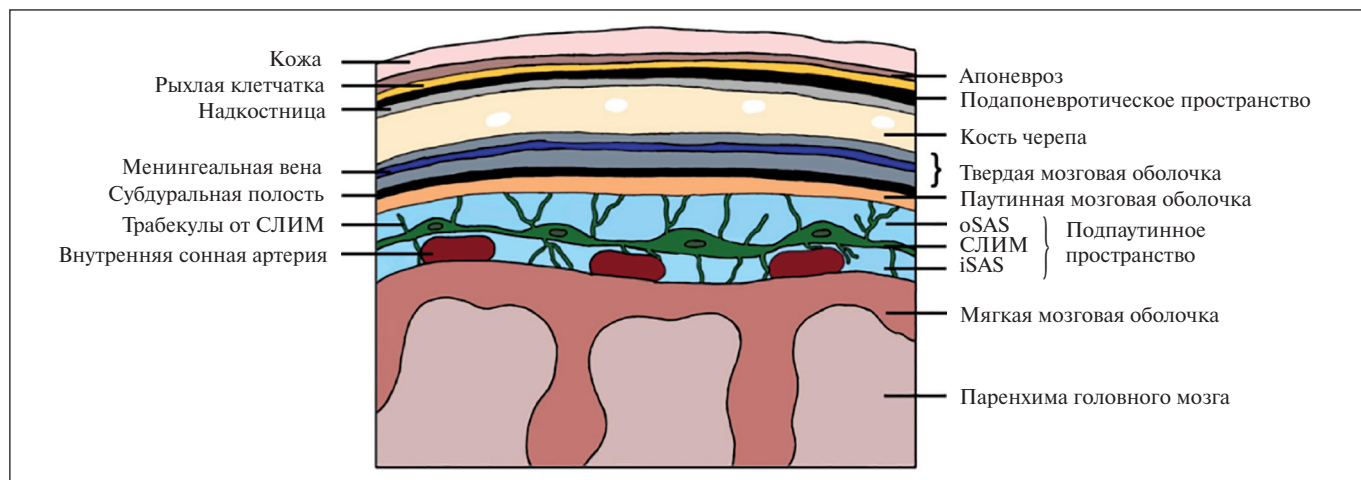


Рис. 2. Схема деления субарахноидального пространства лимфоидной мембраной СЛИМ на два функциональных компартмента: наружное и внутреннее пространство

Fig. 2. Scheme of the division of the subarachnoid space into two functional compartments — outer and inner — by the lymphoid SLYM membrane

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

ной массой ≥ 3 кДа (рис. 2). СЛИМ является барьером, ограничивающим обмен большинства пептидов и белков, таких как бета-амилоид и тау-протеин, между верхним и нижним отделами субарахноидального пространства.

Было установлено, что СЛИМ фенотипически отличается от твердой, арахноидальной и сосудистой оболочек. Она окружает мозг мыши и человека и имеет лимфатические признаки (Prox1-EGFP⁺, PDPN⁺, LYVE1⁺, CRABP2⁺, VEGFR3⁺, CLDN-11⁺ и E-Cad⁺) [23].

С помощью магнитно-резонансной томографии было установлено, что у живых мышей мозг занимает большую часть полости черепа, а объем субарахноидального пространства мал. После смерти мозг разбухает, но отек ограничивается черепом, это приводит к сжатию субарахноидального и желудочкового пространств. Во время гистологического препарирования на мышках было замечено значительное уменьшение объема мозга, что приводит к образованию больших пустых пространств вокруг мозга при перфузионной фиксации [9, 24]. Таким образом, авторы предположили, что во время перфузионной фиксации мембраны сливаются с разными поверхностями; так, клеточный слой паутинной оболочки (arachnoid barrier cell layer, ABC) располагается на черепе, а СЛИМ — на поверхности мозга. Это свидетельствует о том, что СЛИМ не всегда сливается со слоем ABC и хрупкие лептоменингеальные мембраны подвержены смещению и артефактам фиксации на гистологических срезах [20].

Микрофотографии сагиттального среза помогли установить, что СЛИМ образует крышу, покрывающую ростральные базальные цистерны: более каудальную *cisterna pontis*, дорсальную — *cisterna tegmentalis* (также называемую *cisterna superior*) и верхнюю мозжечковую цистерну. Тонкая и более нежная СЛИМ, покрывающая верхнюю поверхность мозжечка, отклоняется от прикрепления к черепу и приближается к пиальной поверхности мозжечка [20].

Несколько более толстая на вид СЛИМ в области цистерны моста состоит из двух слоев — однослойной СЛИМ как таковой и примыкающего к ней внешнего неокрашенного слоя клеток. Также установлено по Prox1-eGFP, что СЛИМ при извлечении мозга прилипает к его поверхности, а не к твердой мозговой оболочке, которая остается прикрепленной к черепу [25].

Дренажные системы ЦНС и СЛИМ как связующее звено для иммунных клеток

ЦНС взаимосвязана с иммунной системой на различных уровнях. Паренхима мозга изолирована от периферических компонентов кровеносного русла с помощью гематоэнцефалического барьера, который в обычных условиях предотвращает доступ таких медиаторов, как активированные лейкоциты, антитела, факторы комплемента и цитокины.

В иммунном ответе ЦНС задействованы астроциты, олигодендроциты, эндотелиальные клетки, в меньшей степени — нейроны. Микроглия, регулируя синаптогенез, играет ключевую роль в восстановлении нейронных связей после травмы. Эти клетки выделяют иммунные медиаторы, такие как цитокины, которые влияют на синаптическую передачу и изменяют морфологию дендритных отростков в ходе воспалительного процесса после повреждения [26].

Одно из самых весомых открытий последнего десятилетия — глимфатическая система, которая способствует эф-

фективному перемещению интерстициальной жидкости (ИСЖ) и растворенных соединений из ЦНС в ЦСЖ, компенсируя отсутствие обычных лимфатических сосудов в паренхиме мозга. Эта глия-зависимая система периваскулярных каналов осуществляет обмен между ЦСЖ и ИСЖ.

Через периадвентрикулярные пространства между стенкой сосуда (с одной стороны) и терминальными отделами ножек астроцитов с высокой концентрацией аквапориновых каналов (AQP4) и мягкой мозговой оболочкой (с другой) благодаря воздействию пульсовой волны артерий (а также внутричерепному давлению и осмотическому градиенту давления) происходит смешивание ЦСЖ с ИСЖ внутри паренхимы. Так обеспечивается обмен между жидкостями, и вместе с продуктами жизнедеятельности нейронов (бета-амилоид, тау-протеин, синуклеин, глиофиламенты и др.) ЦСЖ покидает вещество мозга по перивенозным пространствам. Глимфатическая система включает в себя первые три сегмента транспорта мозговой жидкости: периадвентрикулярный приток ЦСЖ, интерстициальное движение растворенных веществ и отток по перивенозным и периневральным (черепным и спинномозговым) пространствам [10, 27, 28]. Лимфатическое поглощение и дренаж из полости черепа представляют собой четвертый и последний шаг в очистке от растворенных интерстициальных метаболических отходов [29]. Благодаря сведениям о периваскулярных пространствах Вирхова—Робина [30–32] был сделан вывод о том, что маркеры с током ЦСЖ проходят по ходу проникающих артерий и далее могут попадать в капилляры и в паренхиму мозга через астроцитарные аквапорины (например, через AQP4), которые способствуют выводу маркеров в венозный кровоток мозга [33].

До недавнего времени считалось, что ЦНС лишена лимфатических сосудов, обеспечивающих дренаж ИСЖ и иммунный контроль. Но обнаруженная разветвленная сеть менингеальных лимфатических сосудов, особенно в области основания черепа, обеспечивает еще один путь для отработанных продуктов, включая макромолекулы и иммунные клетки, из ЦНС по направлению к периферической части лимфатической системы [34].

Глимфатическая система способствует таким разнообразным процессам, как передача объема нейромодуляторами, распределение факторов роста, распределение и очистка воспалительных цитокинов [35]. Глимфатическая система представляется перспективной и альтернативной терапевтической целью, которая поможет предотвратить появление когнитивных нарушений, а также сдерживать накопление токсичных отходов белка и обеспечить выведение растворимого бета-амилоида, тау-протеина [36–38]. Она очищает растворенные отходы способом, зависящим от состояния возбуждения мозга [39–41], а также сердечно-сосудистых и дыхательных факторов [42–46], которые все поддаются терапевтическому изменению.

Одним из недостающих кусочков пазла в единой картине физиологических процессов между ЦСЖ и лимфатической системой стало недавнее обнаружение, вдобавок к трем мозговым оболочкам, четвертого менингеального слоя, который назвали СЛИМ.

Функции СЛИМ

СЛИМ была идентифицирована по экспрессии Prospero homeobox 1 (Prox1) [20, 47]. Prox1 — это белковый фактор транскрипции, который регулирует активность дру-

гих генов, определяя синтез белков в клетке. Именно *Prox1* «включает» гены, которые ответственны за развитие лимфатических сосудов.

Структурно СЛИМ состоит из одного слоя клеток, который экспрессирует только подмножество лимфатических маркеров, *Prox1* и подопланин, но не *VEGFR3* или *LYVE1* [48]. Таким образом, СЛИМ можно охарактеризовать как лимфоподобный менингеальный слой.

Слои СЛИМ и АВС сливаются ниже большого затылочного отверстия и вместе образуют двойную мембрану, прилегающую к твердой мозговой оболочке спинного мозга (спинному менинксу), который покрывает полость верхнего отдела позвоночного канала. Однако ростральнее большого затылочного отверстия, что соответствует оболочкам головного мозга, слои СЛИМ и АВС разделяются: слой АВС располагается в непосредственной близости от твердой мозговой оболочки, а СЛИМ продолжается как одиночная мембрана, разделяющая субарахноидальное пространство у основания мозга.

Слой СЛИМ (*GFP*⁺) делит субарахноидальное пространство на два четко определенных отсека: наружное субарахноидальное пространство (*oSAS*), обращенное к арахноидальному барьерному слою клеток (*ABCL*), и внутреннее субарахноидальное пространство (*iSAS*), окружающее кровеносные сосуды, в том числе основную артерию. СЛИМ, по-видимому, сливается с сосудистой оболочкой (*pia mater*), частично покрывая базолатеральные части моста, ограничивая таким образом субарахноидальное пространство.

СЛИМ и связанные с ним слои фибробластов положительно окрашиваются на *PDPN*, *ER TR7*, *RALDH2*, плектин и *Prox1*. Кроме того, в СЛИМ находится несколько иммунопозитивных макрофагов *LYVE-1* [20].

Иммунореактивность *ER-TR7* обнаружена на внутренней поверхности СЛИМ, что свидетельствует о наличии коллагена VI типа в этом менингеальном слое.

Активное высвобождение и отличные смазывающие свойства поверхностно-активного фосфолипида (*SAPL*), адсорбированного на мезотелиальных поверхностях, необходимо для снижения износа и отшелушивания эпителиальных клеток [49]. Мезотелий находится там, где ткани скользят друг по другу, и имеет в своем составе *SAPL*, который способен действовать в качестве пограничной смазки, облегчающей движения [50].

СЛИМ, как и другие мезотелиальные мембраны, способна уменьшать трение между мозгом и черепом во время физиологических пульсаций, которые перемещают мозг в полости черепа. Причинами физиологических пульсаций могут являться деятельность сердечно-сосудистой системы, дыхание, изменение положения головы.

Так же как мезотелий, СЛИМ экспрессирует *PDPN*⁺. У человеческого плода мембрана *PDPN*⁺, соответствующая перикарду, плевре и брюшине, покрывает развивающиеся сердце, легкие и кишечный тракт соответственно. Лимфатические сосуды *PDPN*⁺ также обнаруживаются в легких и кишечном тракте. Таким образом, СЛИМ может представлять собой мезотелий мозга и покрывать кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве [51].

Мезотелий, окружающий периферические органы, действует как иммунный барьер. С помощью двухфотонной визуализации было установлено, что в СЛИМ встроено большое количество *Rhod6G*⁺ миелоидных клеток. Количе-

ство *Rhod6G*⁺ лейкоцитов в твердой мозговой оболочке и СЛИМ было прямо сопоставимо, что говорит о важной роли СЛИМ в иммунных реакциях ЦНС и подтверждает вывод о том, что лептоменингс густо населен иммунными клетками [52].

Контраргументы по вопросу об открытии СЛИМ

Характеристика фибробластов, выстилающих арахноидальные трабекулы, в работе К. Mollgard и соавт. [21] является спорной и окончательно не подтвержденной. Следует отметить, что фибробластические слои поперечно пересекают субарахноидальное пространство, образуя отдельные отсеки, что можно определить по схематическим изображениям просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ; англ. *transmission electron microscopy*, *TEM*) мозга млекопитающих в классической литературе [53–57].

В исследовании, проведенном J.A. Marunda и соавт. [54], была осуществлена двухфотонная живая визуализация флуоресцентных трассеров (люминофоров), вводимых в организмы мышей с репортерной системой (системой репортерных генов) на основе *VE*-кадгерина-*GFP*. Авторы утверждали, что полученные данные свидетельствуют о наличии единого барьера, расположенного под твердой мозговой оболочкой, и единого отсека, известного как субарахноидальное пространство. Используя иммуноокрашивание, они также показали, что слой *Prox1*⁺ клеток экспрессирует *VE*-кадгерин и прикрепляется к *E*-кадгерин-положительным АВС, что исключает возможность наличия между ними пространства, заполненного ЦСЖ.

Это открытие имеет важные последствия для понимания анатомии и функции арахноидальной оболочки, так как оно предполагает, что барьерные свойства клеток *Prox1*⁺ могут быть важными для поддержания гомеостаза в мозговых структурах. Примечательно, что они не использовали трансгенных мышей *Prox1-GFP*, которые могли бы точно показать, вводились ли трассеры в субарахноидальное пространство под слоем *Prox1*⁺-клеток. Следовательно, не исключено отсутствие слоя *Prox1*⁺ при оптической визуализации введенного трассера *in vivo*. Стоит отметить, что флуоресцентное мечение *VE*-кадгерина могло показать положение арахноидальной оболочки, но не позволяло точно определить местоположение барьерного клеточного слоя.

Также из-за отсутствия демонстрации трабекул между лептоменингеальными слоями возникают подозрения в том, что отделения (поверхностные и глубокие отсеки) субарахноидального пространства могут являться артефактом, возникшим в результате механического разделения слоев арахноидальных клеток при посмертной обработке тканей.

S. Grubb [53] проанализировал общедоступные наборы данных электронной микроскопии мозга мышей. Паутинная оболочка состоит по меньшей мере из четырех различных типов клеток: клеток дуральной границы, АВС, ретикулярных клеток и фибробластов внутренней арахноидальной оболочки. Арахноидальная оболочка состоит из внутреннего слоя фибробластов, которые прикрепляются к фибробластам *pia mater* и неотличимы от них, а также напоминают клетки *BFB2*, над которыми находится слой ретикулярных клеток, которые напоминают фибробласты *BFB3*. Авторы предположили, что слой ретикулярных клеток может быть СЛИМ, о которой сообщали К. Mollgard

и соавт. [21]. Они также отметили, что ретикулярные клетки фенестрированы и слабо прикреплены между собой и к АВС с помощью адгезии и глп-соединений.

Необходимо выяснить возможные причины расхождения мнений о промежуточном слое мягкой оболочки в исследованиях ПЭМ. Так, в маленьких образцах мозга лептоменингеальные слои могут быть потеряны при обработке ткани, что затрудняет интерпретацию ультраструктурных изображений. При гистологической обработке для ПЭМ некоторые факторы, такие как тип фиксатора, задержка вскрытия, продолжительность фиксации, могут сказаться на сохранении клеточных слоев. При ультраструктурной визуализации лептоменингеальный слой можно спутать с косо расположенными арахноидальными трабекулами, так как этот слой может иметь неравномерное расположение по субарахноидальному пространству [58, 59].

Влияние системного воспаления, травмы и старения на популяции иммунных клеток, обитающих в СЛИМ

В условиях воспаления и старения наблюдается значительное увеличение количества CD45⁺. Общий антиген лейкоцитов, рецептор протеин-тирозин-фосфатазы типа С (PTPRC), также известный как CD45, представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый почти на всех гемопоэтических клетках, за исключением зрелых эритроцитов, и является важным регулятором активации Т- и В-клеток, опосредованной рецепторами антигенов. Нарушение равновесия между активностью белковых тирозинкиназ и фосфатаз (CD45 и др.) может привести к иммунодефициту, аутоиммунитету или злокачественным новообразованиям. CD45⁺ обычно присутствует на поверхности клеток, поэтому он работает перед большой сигнальной сетью, которая различается между типами клеток, и, следовательно, эффекты CD45 на эти клетки также различны [59].

В СЛИМ находится большое количество миелоидных клеток. Было установлено, что в мембране обнаруживаются макрофаги LYVE1⁺, CD206⁺ и CD68⁺, а также дендритные клетки (CD11c⁺). Несмотря на отсутствие CD3⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, СЛИМ функционирует как ниша для иммунологического надзора. Это позволяет предположить, что СЛИМ может выступать в качестве места рекрутирования и/или пролиферации CD45 в патологических условиях.

Разрыв СЛИМ также обеспечивает прямое проникновение иммунных клеток из костного мозга черепа во внутреннее субарахноидальное пространство с прямым доступом к поверхности мозга, что, возможно, объясняет длительное нейровоспаление после травматического повреждения мозга [59]. Физический разрыв СЛИМ, изменяя структуру потока ЦСЖ, может объяснить длительное подавление глимфатического клиренса после травматического повреждения мозга, а также повышенный посттравматический риск развития болезни Альцгеймера [60].

При старении подавляется глимфатический/лимфатический клиренс. Снижение транспорта мозговой жидкости усиливается у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, по сравнению с представителями контрольной группы. Так, у пожилых и обработанных липополисахаридом животных более заметны макрофаги LYVE1, в отличие от здоровых молодых мышей. Рецептор маннозы CD206 был обнаружен на одинаковом уровне в группах мо-

лодых, пожилых и обработанных липополисахаридом животных, это свидетельствует о том, что СЛИМ может служить нишей для пограничных макрофагов мышей [60].

СЛИМ и менингеальные лимфатические сосуды являются важным связующим звеном для иммунных клеток, а также местом для дренирования антигена в шейные лимфатические узлы. СЛИМ, как резервуар Т- и В-клеток, также может быть вовлечена в иммунитет ЦНС.

Повреждение СЛИМ позволяет лимфоцитам из остальной части организма бесконтрольно проникать в ЦСЖ, нанося повреждения местным клеткам. Лимфоидные ткани могут быстро трансформироваться в условиях воспаления, аутоиммунных болезней, что в мозге может иметь большое значение для таких заболеваний, как рассеянный склероз [60].

Утрата барьерной функции СЛИМ может привести к нарушению однонаправленного глимфатического транспорта ЦСЖ, в результате чего ЦСЖ, содержащая амилоид, тау-протеин, синуклеин и другие отработанные продукты, будет рециркулировать обратно в мозг. Следовательно, приток склонных к агрегации пептидов и белков может способствовать как возникновению, так и прогрессированию протеинопатических нейродегенеративных заболеваний.

Заключение

С помощью нейровизуализации и молекулярной биологии выявленная СЛИМ представляет собой очень тонкий четвертый подпаутинный менингеальный слой, который покрывает кровеносные сосуды в субарахноидальном пространстве, выполняет функции мезотелия (защита, смазка), регулирует поток ЦСЖ и действует как иммунный барьер.

СЛИМ предотвращает обмен мелкими растворителями между внешним и внутренним отделами субарахноидального пространства. СЛИМ демонстрирует отчетливый профиль экспрессии, характеризующийся лимфоподобными особенностями (Prox1-EGFP⁺, PDPN⁺, LYVE1⁺, CRABP2⁺, VEGFR3⁺, CLDN-11⁺ и E-Cad⁺), и тем самым отличается от менингеальных мембран, включая твердую мозговую оболочку, арахноидальную и сосудистую (*pia mater*), а также менингеальные лимфатические сосуды и арахноидальные трабекулы.

В какой-то степени функции СЛИМ аналогичны функциям лимфатических узлов, являющихся (как периферические органы иммунной системы) резервуарами иммунных клеток и в то же время биологическим фильтром на пути приносящих лимфатических сосудов. В целостной картине построения всех компонентов дренажных систем ЦНС (от ИСЖ, периваскулярных пространств, ЦСЖ, менингеальных лимфатических сосудов до шейных лимфатических узлов) СЛИМ заняла свое обоснованное положение.

Обнаружение СЛИМ у мышей и человека поможет пониманию глимфатического клиренса (так как она тоже является составной частью дренажной системы ЦНС), патогенеза заболеваний мозга и разработке новых методов лечения.

Потеря барьерной функции СЛИМ может нарушить однонаправленный глимфатический транспорт ЦСЖ, что приведет к рециркуляции ЦСЖ, содержащей метаболические продукты, обратно в мозг. Это, в свою очередь, может способствовать как возникновению, так и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний из-за поступления пептидов и белков, склонных к агрегации.

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2.
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14.
3. Key A, Retzius G. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Vol. 1. Stockholm: Samson & Wallin; 1875.
4. Millen JW, Woollam DH. On the nature of the pia mater. *Brain*. 1961 Sep;84:514-20. doi: 10.1093/brain/84.3.514
5. Nicholas DS, Weller RO. The fine anatomy of the human spinal meninges. A light and scanning electron microscopy study. *J Neurosurg*. 1988 Aug;69(2):276-82. doi: 10.3171/jns.1988.69.2.0276
6. Krisch B, Leonhardt H, Oksche A. The meningeal compartments of the median eminence and the cortex. A comparative analysis in the rat. *Cell Tissue Res*. 1983;228(3):597-640. doi: 10.1007/BF00211479
7. Krisch B, Leonhardt H, Oksche A. Compartments and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat. *Cell Tissue Res*. 1984;238(3):459-74. doi: 10.1007/BF00219861
8. Angelov DN, Vasilev VA. Morphogenesis of rat cranial meninges. A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*. 1989 Jul;257(1):207-16. doi: 10.1007/BF00221652
9. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci*. 2020 Jul;43(7):458-66. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003. Epub 2020 May 15.
10. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Aug 10;131(17):2257-74. doi: 10.1042/CS20160381
11. Kumar A, Kumar R, Narayan RK, et al. Anatomical correlates for the newly discovered meningeal layer in the existing literature: A systematic review. *Anat Rec (Hoboken)*. 2025 Jan;308(1):191-210. doi: 10.1002/ar.25524. Epub 2024 Jun 26.
12. O'Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986 Sep;45(5):588-608. doi: 10.1097/00005072-198609000-00009
13. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. 6th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2021.
14. Dasgupta K, Jeong J. Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 2019 May;57(5):e23288. doi: 10.1002/dvg.23288. Epub 2019 Mar 13.
15. Batarfi M, Valasek P, Krejci E, et al. The development and origins of vertebrate meninges. *Biol Commun*. 2017;62(2):73-81. doi: 10.21638/11701/spbu03.2017.203
16. Danielian PS, Muccino D, Rowitch DH, et al. Modification of gene activity in mouse embryos in utero by a tamoxifen-inducible form of Cre recombinase. *Curr Biol*. 1998 Dec 3;8(24):1323-6. doi: 10.1016/s0960-9822(07)00562-3
17. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, et al. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol*. 2002 Jan 1;241(1):106-16. doi: 10.1006/dbio.2001.0487
18. Yoshida T, Vivatbutsi P, Morriss-Kay G, et al. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev*. 2008 Sep-Oct;125(9-10):797-808. doi: 10.1016/j.mod.2008.06.007. Epub 2008 Jun 20.
19. Tani S, Chung UI, Ohba S, Hojo H. Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair. *Exp Mol Med*. 2020 Aug;52(8):1166-77. doi: 10.1038/s12276-020-0482-1. Epub 2020 Aug 13.
20. Pla V, Bitsika S, Giannetto MJ, et al. Structural characterization of SLYM – a 4th meningeal membrane. *Fluids Barriers CNS*. 2023 Dec 14;20(1):93. doi: 10.1186/s12987-023-00500-w
21. Mollgard K, Beinlich FRM, Kusk P, et al. A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments. *Science*. 2023 Jan 6;379(6627):84-8. doi: 10.1126/science.adc8810. Epub 2023 Jan 5.
22. Kothur K, Wienholt L, Brilot F, Dale RC. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review. *Cytokine*. 2016 Jan;77:227-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.001. Epub 2015 Oct 14.
23. Benias PC, Wells RG, Sackey-Aboagye B, et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. *Sci Rep*. 2018;8(1):4947. doi: 10.1038/s41598-018-23062-6. Erratum in: *Sci Rep*. 2020;10(1):3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9
24. Louveau A, Filiano AJ, Kipnis J. Meningeal whole mount preparation and characterization of neural cells by flow cytometry. *Curr Protoc Immunol*. 2018 Apr;121(1):e50. doi: 10.1002/cpim.50. Epub 2018 Apr 16.
25. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron*. 2020 Nov 25;108(4):608-22. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.012. Epub 2020 Sep 7.
26. Natale G, Limanaqi F, Busceti CL, et al. Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration From Periphery to CNS. *Front Neurosci*. 2021 Feb 9;15:639140. doi: 10.3389/fnins.2021.639140
27. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015 Dec;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6. Epub 2015 May 7.
28. Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. *iScience*. 2022 Aug 20;25(9):104987. doi: 10.1016/j.isci.2022.104987
29. Virchow R. Ueber die Erweiterung kleinerer Gefäße. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1851;3:427-62.
30. Robin C. Recherches sur quelques particularités de la structure des capillaires de l'encephale. *J Physiol Homme Anim*. 1859;2:537-48.
31. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014 Aug 28;55(4):328-36. doi: 10.3325/cmj.2014.55.328
32. Семьякина-Глушковская ОВ. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6):5-12. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. The lymphatic system in the brain membranes: new discoveries in neurophysiology. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2017;(6):5-12 (In Russ.)].
33. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogon AD, et al. Current Understanding of Central Nervous System Drainage Systems: Implications in the Context of Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuroparmacol*. 2020;18(11):1054-63. doi: 10.2174/1570159X17666191113103850
34. Hablitz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci*. 2021 Sep 15;41(37):7698-711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021
35. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
36. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014 Dec 3;34(49):16180-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014
37. Patel TK, Habimana-Griffin L, Gao X, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS. *Mol Neurodegener*. 2019 Feb 27;14(1):11. doi: 10.1186/s13024-019-0312-x
38. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224
39. Eide PK, Vinje V, Pripp AH, et al. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):863-74. doi: 10.1093/brain/awaa443
40. Eide PK, Ringstad G. Cerebrospinal fluid egress to human parasagittal dura and the impact of sleep deprivation. *Brain Res*. 2021 Dec 1;1772:147669. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147669. Epub 2021 Sep 26.

41. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol.* 1990;52:431-9.
42. Annadurai N, De Sanctis JB, Hajduch M, Das V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp Neurol.* 2021 Sep;343:113756. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113756. Epub 2021 May 12.
43. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2017 Jul 25;40:189-210. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031153
44. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci.* 2015 Feb 11;35(6):2485-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3246-14.2015
45. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Identification of the Upward Movement of Human CSF In Vivo and its Relation to the Brain Venous System. *J Neurosci.* 2017 Mar 1;37(9):2395-402. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2754-16.2017. Epub 2017 Jan 30.
46. Ducoli L, Detmar M. Beyond PROX1: transcriptional, epigenetic, and noncoding RNA regulation of lymphatic identity and function. *Dev Cell.* 2021 Feb 22;56(4):406-26. doi: 10.1016/j.devcel.2021.01.018
47. Mathiesen BK, Miyakoshi LM, Cederroth CR, et al. Delivery of gene therapy through a cerebrospinal fluid conduit to rescue hearing in adult mice. *Sci Transl Med.* 2023 Jun 28;15(702):eabq3916. doi: 10.1126/sci-translmed.abq3916. Epub 2023 Jun 28.
48. Hills BA, Burke JR, Thomas K. Surfactant barrier lining peritoneal mesothelium: lubricant and release agent. *Perit Dial Int.* 1998 Mar-Apr;18(2):157-65. doi: 10.1177/089686089801800203
49. Mutsaers SE, Pixley FJ, Prele CM, Hoyne GF. Mesothelial cells regulate immune responses in health and disease: role for immunotherapy in malignant mesothelioma. *Curr Opin Immunol.* 2020 Jun;64:88-109. doi: 10.1016/j.coi.2020.04.005. Epub 2020 May 30.
50. Merlini A, Haberl M, Strauss J, et al. Distinct roles of the meningeal layers in CNS autoimmunity. *Nat Neurosci.* 2022 Jul;25(7):887-99. doi: 10.1038/s41593-022-01108-3. Epub 2022 Jun 30.
51. Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, Brightman MW. Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol.* 1975 Nov 15;164(2):127-69. doi: 10.1002/cne.901640202
52. Orlin JR, Osen KK, Hovig T. Subdural compartment in pig: a morphologic study with blood and horseradish peroxidase infused subdurally. *Anat Rec.* 1991 May;230(1):22-37. doi: 10.1002/ar.1092300104
53. Grubb S. Ultrastructure of the brain waste-clearance pathway. *bioRxiv.* 2023;2023:04.14.536712. doi: 10.1101/2023.04.14.536712
54. Mapunda JA, Pareja J, Vladymyrov M, et al. VE-cadherin in arachnoid and pia mater cells serves as a suitable landmark for *in vivo* imaging of CNS immune surveillance and inflammation. *Nat Commun.* 2023 Sep 20;14(1):5837. doi: 10.1038/s41467-023-41580-4
55. Al Barashdi MA, Ali A, McMullin MF, Mills K. Protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC or CD45). *J Clin Pathol.* 2021 Sep;74(9):548-52. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206927. Epub 2021 May 26.
56. Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell.* 2021 Feb 18;184(4):1000-16.e27. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.040. Epub 2021 Jan 27.
57. Brioschi S, Wang WL, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science.* 2021 Jul 23;373(6553):eabf9277. doi: 10.1126/science.abf9277. Epub 2021 Jun 3.
58. Mohamed AZ, Cumming P, Götz J, Nasrallah F; Department of Defense Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tauopathy in veterans with long-term posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 May;46(5):1139-51. doi: 10.1007/s00259-018-4241-7. Epub 2019 Jan 7.
59. Flatt JD, Gilsanz P, Quesenberry CP Jr, et al. Post-traumatic stress disorder and risk of dementia among members of a health care delivery system. *Alzheimers Dement.* 2018 Jan;14(1):28-34. doi: 10.1016/j.jalz.2017.04.014. Epub 2017 Jun 13.
60. Tsuchiya K, Suzuki Y, Yoshimura K, et al. Macrophage Mannose Receptor CD206 Predicts Prognosis in Community-acquired Pneumonia. *Sci Rep.* 2019;9(1):18750. doi: 10.1038/s41598-019-55289-2. Erratum in: *Sci Rep.* 2020;10(1):3324. doi: 10.1038/s41598-020-58958-9

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.03.2025 / 02.06.2025 / 03.06.2025

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.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Уразметова К.И. <https://orcid.org/0009-0000-4908-6413>

Ризаева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Санькова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Моисеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Моисеенко А.А. <https://orcid.org/0009-0000-0023-426X>

Беличенко А.А. <https://orcid.org/0009-0002-7934-7172>

Никитина А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-9338-8168>

Гридин Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-4941-8876>

Когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией)



Парфенов В.А.¹, Силина Е.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
и ²кафедра патологической физиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем

Научно-технологического парка биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) / дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. У пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП важно оценить когнитивные функции (КФ), что позволяет выделить пациентов с наличием когнитивных нарушений (КН) и без КН. При наличии КН у пациента с диагнозом ХИГМ или ДЭП следует учитывать возможность наличия сочетанной болезни Альцгеймера (БА) или других нейродегенеративных заболеваний, приводящих к нарушению КФ. Проведение нейропсихологического обследования (выявление амнестического синдрома), магнитно-резонансная томография головного мозга (признаки атрофии гиппокампа) позволяют предположить БА, точная диагностика которой возможна при выявлении биологических маркеров БА. К сожалению, многие пациенты с БА длительно наблюдаются с ошибочным диагнозом ХИГМ или ДЭП и не получают эффективного лечения. Пациенты, которые имеют диагноз ХИГМ или ДЭП и нормальные КФ, чаще всего страдают другими неврологическими и/или психическими заболеваниями, среди которых наиболее часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства, первичная головная боль (головная боль напряжения, мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль), периферическая вестибулопатия, персистирующее постурально-перцептивное головокружение. При ведении пациентов с КН большое значение имеют контроль сосудистых факторов риска, профилактика инсульта, социально-психологические методы, стимулирование пациентов к бытовой, социальной, физической и умственной активности. На стадии деменции для улучшения КФ эффективны ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин. Обсуждаются эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у пациентов с БА и с цереброваскулярным заболеванием.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера; холина альфосцерат.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Силина ЕВ. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):120–126 DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-120-126

Cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy)

Parfenov V.A.¹, Silina E.V.²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
and ²Department of Pathophysiology, Institute of Digital Biodesign and Living Systems Modeling,
Biomedical Science and Technology Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Chronic cerebral ischemia (CCI), also known as discirculatory encephalopathy (DE), is one of the most common diagnoses in Russian neurological practice. In patients diagnosed with CCI or DE, assessing cognitive function (CF) is essential for distinguishing between individuals with and without cognitive impairment (CI). If CI is present in a patient with CCI or DE, comorbid Alzheimer's disease (AD) or other neurodegenerative disorders affecting CF should be considered. Neuropsychological assessment (identifying amnestic syndrome) and MRI of the brain (evidence of hippocampal atrophy) can raise suspicion for AD, with definitive diagnosis relying on detection of biological markers of the disease. Unfortunately, many patients with AD are long misdiagnosed with CCI or DE and thus do not receive appropriate treatment. Patients with a diagnosis of CCI or DE and preserved CF often suffer from other neurological or psychiatric disorders, most frequently anxiety-depressive disorders, primary headaches (tension-type headache, migraine, medication-overuse headache), peripheral vestibulopathy, or persistent postural-perceptual dizziness. Managing patients with CI requires controlling vascular risk factors, preventing stroke, applying psychosocial interventions, and encouraging household, social, physical, and intellectual activity. In the dementia stage, cognitive function may be improved by central acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and the glutamate receptor antagonist memantine. The efficacy and safety of choline alfoscerate in patients with AD and cerebrovascular disease are also discussed.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):120–126

Keywords: chronic cerebral ischemia; discirculatory encephalopathy; cognitive impairment; Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease; choline alfoscerate.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Silina EV. Cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(3):120–126. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-120-126

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте, выраженные нарушения КФ (деменция) отмечаются у 5% пожилого населения, число больных с деменцией в 2050 г. может превысить 150 млн человек [1]. Большинство (70–80%) случаев деменции вызваны болезнью Альцгеймера (БА), цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ) или их сочетанием, которое встречается чаще, чем «чистые» формы БА и ЦВЗ [2–4]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение представляют собой факторы риска не только инсульта, ЦВЗ, но и БА [5, 6]. Здоровый образ жизни (регулярная физическая и умственная активность, рациональное питание, отказ от курения и злоупотребления алкоголем) не только снижает риск развития инсульта, ЦВЗ, но и ассоциируется с более высоким когнитивным статусом, менее выраженной альцгеймеровской патологией головного мозга [7].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) / дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. Однако при комплексном обследовании пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП, включающем оценку КФ, эмоционального состояния пациентов, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), у многих пациентов обнаруживаются другие неврологические заболевания, эффективное лечение которых приводит к существенному положительному эффекту [2, 3, 8]. У пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП важно исследовать КФ, что позволяет выделить пациентов с когнитивными нарушениями (КН) и без КН.

ХИГМ с КН

В большинстве стран не устанавливаются диагнозы ХИГМ или ДЭП, имеющаяся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рубрика ХИГМ не используется в реальной практике. Если у пациента, перенесшего инсульт или имеющего хроническое ЦВЗ, обнаруживаются КН, то предполагаются сосудистые КН (СКН), которые часто служат основным или даже единственным проявлением ЦВЗ [6, 9]. СКН чаще всего развиваются на фоне патологии (болезни) мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии — ЦМА), они также могут быть вызваны множественными инфарктами головного мозга, инфарктом в стратегической для КФ области мозга, внутричерепным кровоизлиянием [6, 9].

Необходимо отметить, что у пациентов с СКН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [4, 6], поэтому в тех случаях, когда у пациента с диагнозом

ХИГМ или ДЭП обнаруживаются КН, они могут быть вызваны не только ЦВЗ, но и сочетанной БА или, что более редко, другим нейродегенеративным заболеванием [10]. Сосудистые факторы риска в среднем возрасте ассоциируются с 2–3-кратным повышением отложения патологического бета-амилоида [11].

Для КН, вызванных ЦМА, характерны нарушения управляющих функций, замедленность умственной деятельности, снижение концентрации внимания при относительно сохранной памяти [6, 9, 10]. В тех случаях, когда ЦВЗ сочетается с БА, в структуре КН часто преобладают нарушения памяти, характерные для БА. Умеренные КН (УКН) при ЦМА обычно имеют мультидоменный характер, однако у каждого пятого больного диагностируется монодоменный (моnofункциональный) неамнестический дефицит.

Роль ЦВЗ в развитии КН в определенной степени подтверждается выраженностью сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ: гиперинтенсивность белого вещества (2-й и 3-й степени по шкале Fazekas); выраженное расширение периваскулярных пространств; множественные (две и более) лакуны и/или незавершенные лакунарные инфаркты; множественные (два и более) церебральные микрокровоизлияния [6, 9, 10]. Для БА характерны атрофические изменения, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей и в теменных отделах головного мозга [3]. 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 [12, 13]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень $A\beta_{42}$, рост соотношения $A\beta_{40}/A\beta_{42}$) 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 [12, 13]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет установить БА во многих сложных в диагностическом плане случаях [14, 15].

В тех случаях, когда у пациента с ХИГМ и КН предполагается наличие сочетанной БА, например в случае типичного амнестического синдрома, наличия атрофии гиппокампа по данным МРТ, исследование ЦСЖ на биомаркеры БА может выявить характерные изменения (низкий уровень $A\beta_{42}$, рост соотношения $A\beta_{40}/A\beta_{42}$) и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина, что подтверждает наличие БА. В части таких случаев БА может быть единственной причиной КН у пациента с диагнозом ХИГМ или ДЭП.

ХИГМ без КН

Пациенты, которые имеют диагноз ХИГМ и нормальные КФ, чаще всего страдают другими неврологическими и/или психическими заболеваниями [8, 10]. Наличие факторов риска ЦВЗ (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), изменения, выявляемые при МРТ головного мозга (признаки ЦМА), приводят к тому, что имеющиеся у пациентов эмоциональные расстройства, головная боль, головокружения и другие симптомы расцениваются как проявления хронического ЦВЗ.

Эмоциональные (тревожные и депрессивные) расстройства могут быть проявлением как хронического ЦВЗ, так и первичного эмоционального нарушения. Если у пациента с диагнозом ХИГМ или ДЭП обнаруживаются эмоциональные нарушения без КН, они часто служат проявлением первичных эмоциональных расстройств [8, 10]. Особенно вероятно это в тех случаях, когда по данным МРТ головного мозга не обнаруживается существенного поражения головного мозга, например при легкой ЦМА (1-я степень по шкале Fazekas). К сожалению, значительная часть пациентов, страдающих первичными тревожными и депрессивными расстройствами, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения.

Нарушение равновесия, головокружение у пациента с диагнозом ХИГМ или ДЭП без КН может быть следствием различных заболеваний, вызванных центральным и периферическим вестибулярным заболеванием [8, 10]. Головокружение в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ДЭП или ХИГМ и обычно определяется как вестибуло-атактический синдром или вертебробазилярная недостаточность. Однако показано, что если вестибулярное головокружение повторяется на протяжении 3 нед и более, не сопровождаясь при этом другими неврологическими нарушениями, то оно практически никогда не вызвано ишемическим поражением в вертебробазилярной системе [16].

Причиной вестибулярного головокружения у пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП служат доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера или другая периферическая вестибулопатия. В случаях несистемного головокружения у пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП возможно персистирующее постурально-перцептивное головокружение, которое редко диагностируется, но имеет эффективное лечение [8, 10]. К сожалению, в настоящее время большое число пациентов зрелого или пожилого возраста, страдающих вестибулярным или несистемным головокружением, ошибочно имеют диагноз ХИГМ или ДЭП и при этом не получают эффективного лечения. Выявление заболеваний, вызывающих головокружение, и их лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ.

Головная боль в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ХИГМ уже на ранних стадиях заболевания [8, 10]. Это предположение возникло давно и остается без изменения во многих отечественных книгах и статьях. Однако в настоящее время не получено каких-либо убедительных доказательств этого предположения.

В Международной классификации головных болей (2013) в разделе «Вторичные головные боли» выделен специальный подраздел, посвященный возможным причинам головной боли при ЦВЗ, в котором отмечается развитие головной боли вследствие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, нетравматического внутричерепного кровоизлияния, неразорвавшейся сосудистой мальформации, артериита, поражения сонной или позвоночной артерии, венозного церебрального тромбоза, другого острого внутричерепного артериального поражения, наследственной васкулопатии, апоплексии гипоталамуса [17]. Большинство больных с диагнозом ХИГМ или ДЭП не имеют таких причин головной боли, а страдают первичными (мигрень, головная боль напряжения и др.) или вторичными головными болями, среди которых в последние годы наиболее часто встречается лекарственно-индуцированная головная боль [8, 10].

Диагностика КН у пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП

Диагностика наличия и степени КН основывается на тщательной оценке истории заболевания и жалоб как самого пациента, так и окружающих (родственников, близких), данных анамнеза, результатах нейропсихологических методов исследования, оценки влияния КН на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) активность [2, 3]. 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.

Нейропсихологическое обследование составляет основу обследования пациента с возможными КН и включает оценку памяти, внимания, скорости психических процессов, речи, письма и чтения, исполнительных функций, праксиса и гнозиса. Результаты нейропсихологического обследования в комбинации с другими клиническими данными позволяют установить отсутствие или наличие КН, определить УКН или деменцию разной степени выраженности.

При специализированном приеме пациентов в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета обычно используются Краткая шкала оценки психического статуса, Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, Монреальская когнитивная шкала, оценка слухоречевой памяти с помощью теста «12 слов», оценка зрительной памяти с помощью теста Бентона, оценка зрительно-пространственных функций посредством теста рисования часов и трехмерного куба, исследование беглости речи (называние литературных и категориальных ассоциаций), исследование номинативной функции речи посредством Бостонского теста называния, исследование скорости психических процессов и внимания при помощи теста соединения цифр (часть А) и теста соединения цифр и букв (часть В), тест символьно-цифрового кодирования, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке и тест на внимание Мюнстерберга [2, 3]. Невропсихические расстройства оцениваются по Шкале депрессии Бека, Шкале тревожности Спилбергера, Гериатрической шкале депрессии, нейропсихиатрическому опроснику.

При обследовании пациентов с КН используются клинический и биохимический анализ крови с оценкой возможных метаболических нарушений, снижения концентрации витамина B_{12} и изменения уровней гормонов щитовидной железы. Лабораторные обследования направлены на исключение других заболеваний (печеночная недостаточность, дефицит витамина B_{12} , гипо- или гипертиреоз); пациенты с ХИГМ и КН имеют нормальные лабораторные показатели, за исключением случаев сочетанной патологии.

Компьютерная томография (КТ) или МРТ головного мозга позволяет не только выявить признаки ЦВЗ (перенесенные инфаркты, кровоизлияния) или атрофические изменения мозга, характерные для БА и других нейродегенеративных заболеваний, но и исключить объемные образования, гидроцефалию и другие поражения головного мозга, которые могут протекать под маской этих заболеваний.

Пациентам с диагнозом ХИГМ или ДЭП редко проводится развернутое нейропсихологическое обследование и устанавливается диагноз БА, которая представляет собой наиболее частую причину КН в пожилом возрасте [8, 10].

Ошибки при ведении пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП

Большое число пациентов наблюдаются в поликлиниках с ошибочным диагнозом ХИГМ или ДЭП, у них не выявляются заболевания, которые служат причиной обращения к врачу, поэтому пациенты не получают эффективного лечения [8, 10].

Не только врачи общей практики, но и неврологи, психиатры в нашей стране недостаточно осведомлены о диагностике и современных методах терапии КН, что во многом определяет ошибки при ведении пациентов [3, 18]. Пациенты с выраженными КН, вызванными БА, хроническим ЦВЗ или их сочетанием, относительно редко получают антидементные средства, рекомендации по нелекарственным методам терапии, когнитивному тренингу, регулярной физической активности; их родственники, ухаживающие люди плохо осведомлены о социальных и психологических аспектах ведения таких пациентов.

КН редко диагностируются в нашей стране, во многом это связано с тем, что имеется дефицит неврологов, психиатров и клинических психологов, которые специализируются на диагностике и ведении пациентов с КН, а также с недостатком специализированных центров по диагностике КН. Имеющиеся данные о наличии БА менее чем у 10 тыс. населения не соответствуют действительности и отражают проблему низкой диагностики этого заболевания; значительная часть пациентов с диагнозом ХИГМ, ДЭП при наличии КН имеют БА или ее сочетание с ЦВЗ [3, 18]. Реальное число пациентов с БА может превышать 1,5 млн человек.

Ведение пациентов с КН

Нелекарственные методы имеют большое значение при ведении пациентов с КН вследствие ЦВЗ, БА или их сочетания [2–4, 18]. Рекомендуется следовать правилам по профилактике деменции: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня арте-

риального давления, 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 [19].

Регулярная физическая активность представляет собой одно из ведущих направлений ведения пациентов с КН [20]. Регулярные аэробные физические нагрузки улучшают у пациентов с КН исполнительные функции, память, показатели многих нейропсихологических тестов. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития КН и скорости их прогрессирования [21]. Мультиmodalное воздействие (контроль сосудистых факторов риска, правильное питание, регулярная физическая активность, когнитивный тренинг) улучшает или стабилизирует КФ у пожилых людей без признаков деменции [22]. По данным метаанализа [23], на стадии УКН мультиmodalное воздействие, например регулярная физическая активность + когнитивный тренинг, более эффективно, чем только физическая активность или только когнитивный тренинг. Мультиmodalное воздействие эффективно и у пожилых пациентов с БА [24].

В последние 2 года в некоторых других странах у пациентов с УКН или легкой деменцией вследствие БА начинают использоваться антиамилоидные моноклональные антитела, действие которых направлено на профилактику прогрессирования БА [25]. Показана эффективность Леканемаба [26] и Донанемаба у пациентов с БА [27]. Применение этих препаратов рекомендуется только на стадии УКН и легкой деменции вследствие БА, подтвержденной наличием биологических маркеров заболевания [28].

При выраженных КН, вызванных БА, ЦВЗ или их сочетанием, большое значение имеют социально-психологические методы, стимулирование пациентов к активной бытовой и социальной активности, избегание их преждевременной и длительной госпитализации [2, 3, 18]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, например встреч с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтной ситуацией, скандалом. Когнитивная терапия обычно хорошо воспринимается пациентом с КН и оказывает благоприятное психологическое действие, однако ее возможности ограничены при выраженной степени КН. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные КФ, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные.

В клинической практике в качестве лекарственных средств, эффективных на стадии деменции, используются ин-

гибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут) и блокатор глутаматных рецепторов мемантин по 20 мг/сут [29]. Донепезил может быть использован на разных стадиях деменции, галантамин и ривастигмин рекомендуются на стадии легкой и умеренной деменции. Мемантин наиболее эффективен при деменции умеренной и выраженной степени.

Одним из лекарственных препаратов, улучшающих КФ у пациентов с КН, вызванных как БА, так и хроническим ЦВЗ, является холина альфосцерат (Глиатилин), который при попадании в организм под действием ферментов расщепляется на холин, вызывающий образование ацетилхолина, и глицерофосфат, стимулирующий формирование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает пластичность их мембран.

Почти 30 лет назад эффективность холина альфосцерата (Глиатилина) в улучшении КФ у пациентов, перенесших инсульт, отмечена в многоцентровом исследовании, проведенном в Италии [30]. Эффективность холина альфосцерата (Глиатилина) была также отмечена и у пациентов с легкой или умеренной степенью деменции, вызванной БА [31].

Среди различных лекарственных средств, широко используемых в нашей стране для улучшения КФ, только холина альфосцерат (Глиатилин) доказал свою эффективность в качестве дополнительной терапии при БА [32]. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ASCOMALVA комбинация донепезила и холина альфосцерата (Глиатилина) у пациентов с БА, сочетающейся с ЦВЗ, в течение 2 лет привела к замедлению прогрессирования КН в сравнении с монотерапией донепезилом [32]. Проведенные позднее анализы результатов исследования ASCOMALVA показали, что добавление холина альфосцерата (Глиатилина) к донепезилу уменьшает проявления депрессии, тревожности и апатии [33, 34], замедляет прогрессирование атрофии головного мозга [35].

Недавно опубликованы результаты исследования, в котором 117 пациентов с БА были рандомизированы на прием донепезила, комбинации донепезила с холина альфосцератом или с Гинкго Билоба либо ацетил-L-карнитином [36]. Наблюдение пациентов в течение 12 мес показало преимущество комбинации донепезила с холина альфосцератом над приемом только донепезила или его комбинации с Гинкго Билоба либо ацетил-L-карнитином.

Полученные данные, как и результаты исследования ASCOMALVA, подтверждают эффективность применения холина альфосцерата (Глиатилина) в качестве средства, улучшающего КФ. В настоящее время в плацебоконтролируемом исследовании изучается эффективность холина альфосцерата (Глиатилина) у пациентов с УКН [37]. Важно отметить, что Глиатилин (оригинальный холина альфосцерат), в отличие от генериков, содержит фосфатную форму активного вещества, которая стабильна и лучше проникает через гематоэнцефалический барьер.

Как уже отмечалось, многие пациенты с диагнозом ХИГМ в нашей стране имеют комбинацию БА и ЦВЗ, поэтому у них обосновано применение комбинации донепезила и холина альфосцерата (Глиатилина). Относительно редкое использование холина альфосцерата (Глиатилина), назначение других лекарственных средств связано с тем, что БА и ее сочетание с ЦВЗ редко диагностируются, большинство пациентов наблюдаются с диагнозом ХИГМ или ДЭП [3, 14]. Холина альфосцерат (Глиатилин) представлен в различных лекарственных формах: в виде капсул 400 мг, раствора для приема внутрь 600 мг (7 мл), раствора для внутримышечного и внутривенного введения 1000 мг (3 или 4 мл). Для улучшения КФ в остром периоде инсульта могут быть использованы парентеральные формы препарата. Для длительного приема используются капсулы или раствор для приема внутрь по 1200 мг/сут.

Заключение

У пациентов с диагнозом ХИГМ или ДЭП важно исследовать КФ. При наличии КН у пациента с диагнозом ХИГМ или ДЭП следует учитывать возможность сочетанной БА, на наличие которой указывают амнестический тип КН, атрофия гиппокампа по данным МРТ. Пациенты, которые имеют диагноз ХИГМ и нормальные КФ, чаще всего страдают тревожно-депрессивными расстройствами, первичной головной болью, периферической вестибулопатией или персистирующим постурально-перцептивным головокружением. Для профилактики развития и прогрессирования КН большое значение имеют контроль сосудистых факторов риска, профилактика инсульта, стимулирование пациентов к физической и умственной активности. На стадии деменции для улучшения КФ эффективны ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. В качестве дополнительной терапии эффективно применение холина альфосцерата (Глиатилина) у пациентов как с хроническим ЦВЗ, так и с БА и их сочетанием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
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. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. [Parfenov VA, Koberskaya NN. Alzheimer's disease. Moscow: IMA-PRESS; 2022 (In Russ.).]
4. Mok VCT, Cai Y, Markus HS. Vascular cognitive impairment and dementia: Mechanisms, treatment, and future directions. *Int J Stroke*. 2024 Oct;19(8):838–56. doi: 10.1177/17474930241279888
5. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017 Apr 11;317(14):1443–50. doi: 10.1001/jama.2017.3090
6. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 2;73(25):3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
7. Dhana K, Agarwal P, James BD, et al. Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults

- With Common Neuropathologies of Dementia. *JAMA Neurol.* 2024 Mar 1;81(3):233-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5491
8. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. [Parfenov VA. Discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS; 2017 (In Russ.)].
9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
10. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
11. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2019;15:158-6. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222
12. 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
13. 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.
14. 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 AY. 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.)].
15. 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.)].
16. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke.* 2000 Aug;31(8):2011-23. doi: 10.1161/01.str.31.8.2011
17. Olesen J, Bes A, Kunkel R, et al; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
18. Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
19. 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.
20. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London).* 2020 May;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289. Epub 2018 Sep 7.
21. Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease – A Review. *Adv Nutr.* 2019 Nov 1;10(6):1040-65. doi: 10.1093/advances/nmz054
22. 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.
23. Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, et al. Associations of Multidomain Interventions With Improvements in Cognition in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 May 2;5(5):e226744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6744.
24. Yaffe K, Vittinghoff E, Dublin S, et al. Effect of Personalized Risk-Reduction Strategies on Cognition and Dementia Risk Profile Among Older Adults: The SMARRT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2024 Jan 1;184(1):54-62. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6279
25. 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.
26. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 May 22;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
27. 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
28. Pernecky 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.
29. Cocchiara RA, De Lucia F, Koci L, et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter.* 2020 Jul-Aug;171(4):e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239
30. Barbagallo Sangiorgi G, Barbagallo M, Giordano M, et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Jun 30;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
31. Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci.* 2013 Jul;123(7):444-9. doi: 10.3109/00207454.2013.765870. Epub 2013 Feb 19.
32. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.003. Epub 2012 Sep 7.

33. Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):805-15. doi: 10.3233/JAD-160675
34. Carotenuto A, Fasanaro AM, Manzo V, et al. Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in the Treatment of Depression in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2022 May 23;6(1):235-43. doi: 10.3233/ADR-200269
35. Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
36. Lee W, Kim M. Comparative study of choline alfoscerate as a combination therapy with donepezil: A mixed double-blind randomized controlled and open-label observation trial. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jun 14;103(24):e38067. doi: 10.1097/MD.00000000000038067
37. Carotenuto A, Andreone V, Amenta F, Traini E. Effect of Treatment of the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Mild Cognitive Dysfunction: A Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jun 1;60(6):925. doi: 10.3390/medicina60060925

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.03.2025 / 02.06.2025 / 03.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Италфармако». 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 Italfarmaco. 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.

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

Силина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0246-5149>

Ишемический инсульт у женщин



Пизова Н.В.¹, Пизов А.В.²

¹Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ²кафедра медицины ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Ярославль
¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108/1

Ишемический инсульт (ИИ) поражает все группы населения, но женщины несут большее бремя болезни по сравнению с мужчинами. Инсульт является второй причиной смерти женщин во всем мире. Инсульт у женщин характеризуется многочисленными отличиями от инсульта у мужчин, включая специфические эпидемиологические, этиологические особенности и особенности исхода, а также уникальные патофизиологические механизмы. ИИ чаще развивается у женщин, чем у мужчин, что связано с их большей продолжительностью жизни. Риск ИИ повышается в период менструации, беременности, в послеродовом периоде, при использовании оральных контрацептивов и в период менопаузы. В пожилом возрасте у женщин чаще встречаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия. Среди женщин чаще отмечаются более неблагоприятные исходы инсульта. У них чаще развивается постинсультная депрессия.

Ключевые слова: женский пол; возраст; ишемический инсульт; традиционные и нетрадиционные факторы риска; исходы.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ, Пизов АВ. Ишемический инсульт у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(3):127–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-127-134

Ischemic stroke in women

Pizova N.V.¹, Pizov A.V.²

¹Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl
¹5, Revoluzionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ²108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Ischemic stroke (IS) affects all population groups, but women bear a greater burden of the disease compared to men. Stroke is the second leading cause of death among women worldwide. Stroke in women is characterized by numerous distinctions from stroke in men, including specific epidemiological and etiological features, different outcomes, and unique pathophysiological mechanisms. IS occurs more frequently in women than in men, which is associated with their longer life expectancy. The risk of IS increases during menstruation, pregnancy, the postpartum period, with the use of oral contraceptives, and during menopause. In older age, women more frequently present with arterial hypertension, diabetes mellitus, and atrial fibrillation. Stroke outcomes are more often unfavorable in women. They are also more likely to develop post-stroke depression.

Keywords: female sex; age; ischemic stroke; traditional and non-traditional risk factors; outcomes.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV, Pizov AV. Ischemic stroke in women. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(3):127–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-3-127-134

Каждый год во всем мире происходит 12,2 млн новых инсультов, и 101 млн человек живут с последствиями инсульта. Каждый четвертый человек в течение жизни переживает инсульт, и это число увеличилось на 50% за последние 17 лет [1, 2]. Проблема гендерных различий остается актуальной, поскольку она оказывает существенное влияние на частоту, исходы, показатели смертности, лечение, факторы риска (ФР) и профилактику инсульта [3]. В США в 2019 г. инсульт был третьей по значимости причиной смерти среди женщин (по сравнению с пятой среди мужчин) [4]. В общей сложности ежегодно у женщин происходит примерно на 55 тыс. смертельных инсультов больше, чем у мужчин [1].

Эпидемиологические данные

Имеются данные о более низкой частоте инсульта у женщин с поправкой на возраст [5–7]. Однако недавние исследования показали, что женщины имеют более высокую или аналогичную частоту инсульта по сравнению с мужчинами в более молодых возрастных группах (табл. 1) [6–9]. В среднем возрасте мужчины демонстрируют более высокую частоту инсульта, чем женщины [5–8]. После 50-летнего возраста риск инсульта для лиц обоих полов с течением времени стремительно возрастает, при этом в возрасте до 85 лет инсульт несколько чаще встречается у мужчин, а после 85 лет он чаще развивается у женщин [10].

Принято считать, что риск инсульта в течение жизни выше у женщин, чем у мужчин, в основном из-за их большей продолжительности жизни. Согласно оценке Фрамингемского исследования, риск инсульта в течение жизни у взрослых среднего возраста составляет примерно 1:5 (20–21%) для женщин и 1:6 (14–17%) для мужчин [11]. По данным исследования Global Burden of Disease (GBD),

в 2016 г. глобальный риск инсульта в течение жизни в возрасте 25 лет и старше составил 25,1% для женщин и 24,7% для мужчин [12], но наблюдались географические различия с самыми высокими рисками инсульта в течение жизни среди женщин в Восточной Европе (36,5%) и Восточной Азии (36,3%) [12].

Основные ФР

Женщины подвергаются повышенному риску ИИ как из-за основных, так и из-за дополнительных ФР инсульта (табл. 2) [13]. С возрастом женщины имеют более высокое бремя фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД), ухудшение липидного профиля и более высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) и ожирения по сравнению с мужчинами. Кроме того, женщины имеют специфические ФР инсульта, включая возраст менархе, менопаузу, беременность и ее осложнения, а также гормональную терапию.

СД является важным ФР инсульта с относительным риском (ОР) 2,27 (95% ДИ 1,95–2,65) для ИИ по данным метаанализа от 2010 г. [14]. У женщин с СД в объединенном анализе 64 когорт ОР инсульта был на 27% выше, чем у мужчин с СД [15]. В когортном исследовании Биобанка Великобритании (UK Biobank) СД ассоциировался с более высоким ОР ИИ у женщин, чем у мужчин, с соотношением ОР у женщин и мужчин 1,25 (95% ДИ 1,00–1,56) [16]. В другом метаанализе СД также ассоциировался с более высоким ОР смертности после ИИ у женщин по сравнению с мужчинами: ОР 3,16 (95% ДИ 2,44–4,10) против ОР 2,20 (95% ДИ 1,75–2,77) [17]. Распространенность СД у женщин в менопаузе ниже по сравнению с мужчинами, однако риск развития СД значительно возрастает после наступления менопаузы [18]. У женщин в постменопаузе наличие СД еще больше повышает уровень атерогенных липидных фракций и маркеров воспаления сосудов. Это говорит о том, что женщины в постменопаузе имеют наибольший потенциал для развития атеротромботических осложнений, в том числе ИИ [19].

АГ имеет прямую связь с риском развития ИИ. Недавно опубликованные данные из международных когорт демонстрируют более сильную связь между АГ и риском воз-

Таблица 1. Сравнение заболеваемости инсультом среди молодых женщин и мужчин по результатам исследований, опубликованных в период с 2019 по 2022 г.

Table 1. Comparison of stroke incidence in young women and men based on studies published from 2019 to 2022

Исследование	Результаты	Сравнение по полу
Исследование инсульта в Большом Цинциннати и Северном Кентукки [6]	Соотношение заболеваемости инсультом у женщин и мужчин в возрасте 20–44 лет: 2015 г. – 0,82 (95% ДИ 0,54–1,10) 2010 г. – 1,11 (95% ДИ 0,71–1,51) 2005 г. – 1,30 (95% ДИ 0,87–1,74) 1999 г. – 1,12 (95% ДИ 0,70–1,54) 1993/1994 гг. – 1,32 (95% ДИ 0,75–1,89)	Жен. = муж. (20–44 года)
Канадское когортное исследование [7]	Отношение рисков инсульта у женщин по сравнению с мужчинами: 18–29 лет – 1,26 (95% ДИ 1,10–1,45) 30–39 лет – 1,00 (95% ДИ 0,94–1,06)	Жен. > муж. (18–29 лет) Жен. = муж. (30–39 лет)
Исследование базы данных медицинского страхования в США [8]	Соотношение заболеваемости инсультом у мужчин и женщин: 25–34 года – 0,70 (95% ДИ 0,57–0,86) 35–44 года – 0,87 (95% ДИ 0,78–0,98)	Жен. > муж. (25–44 года)
Нидерландское общенациональное когортное исследование [9]	Соотношение заболеваемости инсультом у женщин и мужчин: 18–24 года – 1,93 (95% ДИ 1,62–2,31) 25–29 лет – 1,91 (95% ДИ 1,61–2,26) 30–34 года – 1,46 (95% ДИ 1,29–1,63) 35–39 лет – 1,25 (95% ДИ 1,15–1,36) 40–44 года – 1,14 (95% ДИ 1,07–1,22)	Жен. > муж. (18–44 года)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Факторы риска инсульта у женщин

Table 2. Stroke risk factors in women

Общие ФР	ФР, специфические для женщин
Распространенные*: • АГ в пожилом возрасте • мигрень • ожирение	Беременность и/или неблагоприятные исходы беременности Гипертензивные расстройства беременности Преждевременные роды
Ассоциированные с риском инсульта*: • АГ • СД • ФП • мигрень • курение	Гестационный диабет Экзогенные эстрогены Оральные контрацептивы Заместительная гормональная терапия
Медикаментозное лечение**: • оральные антикоагулянты • статины	Уровень эндогенных эстрогенов на протяжении жизни Ранний или поздний возраст менархе
Медицинские процедуры*: • катетерная абляция при ФП • закрытие ушка левого предсердия	Преждевременная менопауза: • естественная менопауза • хирургическая менопауза (овариэктомия с гистерэктомией или без нее)

Примечание. * – более значимо (жен. > муж.); ** – менее значимо (жен. < муж.).

никновения ИИ у женщин по сравнению с мужчинами, с поправкой на использование антигипертензивных средств [16, 20]. Было обнаружено, что АГ II стадии ассоциирована с более высоким риском инсульта у женщин по сравнению с мужчинами (на 30%) [16]. Исследование REGARDS (США) показало, что связь между увеличением тяжести АГ и возникновением ИИ была почти в два раза больше у женщин, чем у мужчин [20]. Хотя общая распространенность АГ выше у мужчин, чем у женщин [21, 22], распространенность в зависимости от возраста демонстрирует иную тенденцию [22]. С возрастом распространенность АГ увеличивается как у мужчин, так и у женщин; тем не менее распространенность АГ у женщин в постменопаузе резко возрастает, причем распространенность у женщин в конечном итоге превышает распространенность у мужчин [22]. Данные из США показали более быстрое повышение артериального давления (АД) у женщин, чем у мужчин, начиная с третьего десятилетия, что подтверждает половой диморфизм во влиянии АД на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и инсульт в более позднем возрасте [23].

Повышенный индекс массы тела (ИМТ), клиническое ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и более высокое соотношение окружности талии и обхвата бедер связаны с более высоким риском ИИ у лиц обоих полов, с более сильной связью у женщин, чем у мужчин [16]. В когортном исследовании UK Biobank ожирение ассоциировалось с повышенным риском общего инсульта на уровне примерно 30% у лиц обоих полов с более сильной связью ИИ у женщин, чем у мужчин: соотношение ОР у женщин и мужчин — 1,36 (95% ДИ 1,21–1,54) [16]. В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании с участием женщин, было обнаружено, что более высокий ИМТ связан с повышенным риском ИИ, но с низким риском геморрагического инсульта (ГИ) у женщин [24].

ФП является модифицируемым ФР развития ИИ как для женщин, так и для мужчин, при этом данные демонстрируют более высокий риск инсульта и смертности от всех причин у женщин с ФП по сравнению с мужчинами, а женский пол был включен в качестве ФР в шкалу CHA2DS2-VASc для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии [25]. Однако, используя шкалу CHA2DS2-VASc, необходимо учитывать, что женский пол не является изолированным ФР как таковым — он учитывается для оценки риска только при наличии дополнительного ФР. Женщины старше 65 лет с ФП подвергаются особенно высокому риску развития ИИ [25, 26]. Объединенный метаанализ показал, что ФП ассоциирована с двукратным увеличением ОР ИИ и сердечно-сосудистой смертности у женщин по сравнению с мужчинами [27]. Эта повышенная уязвимость может усугубляться различиями в лечении, поскольку несколько исследований показали, что женщины с ФП часто получают недостаточное лечение антикоагулянтами по сравнению с мужчинами [26, 28]. В анализе реестра PINNACLE (Practice Innovation and Clinical Excellence) (n = 691 906; 48,5% женщин) женщины в целом значительно реже получали оральные антикоагулянты (56,7% против 61,3%; $p < 0,001$) [29]. Более поздние исследования также показали, что более редкое использование оральных антикоагулянтов может частично опосредовать повышенный риск

инсульта у женщин [30]. Женщины также реже подвергаются катетерной абляции при ФП [31]. Кроме того, женщины, перенесшие катетерную абляцию при ФП, имеют более высокий риск инсульта / транзиторной ишемической атаки и серьезных осложнений по сравнению с мужчинами [32]. Недавние исследования показали, что женщины чаще испытывают худшие исходы после закрытия ушка левого предсердия [33, 34].

Риск инсульта, связанный с липидным профилем, имеет свои нюансы и различается в зависимости от подтипа инсульта, но не различается в зависимости от пола. Эпидемиология дислипидемии выявляет гендерные различия, поскольку женщины, как правило, имеют более высокий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и более низкий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем мужчины, но это преимущество уменьшается после менопаузы [35]. Данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 2007 по 2018 г. (15 499 участников) показали, что уровни общего холестерина и триглицеридов были значительно выше у женщин в возрасте 65 лет и старше и заметно выше, чем у мужчин той же возрастной группы [36]. В проспективном когортном исследовании в США, в котором приняли участие более 27 тыс. женщин в возрасте 45 лет и старше, при сравнении самого высокого и самого низкого квинтилей многофакторные скорректированные ОР развития ИИ составили 2,27 (95% ДИ 1,43–3,60) для общего холестерина и 1,74 (95% ДИ 1,14–2,66) для ЛПНП [37]. Последние проспективные данные показывают повышенный риск ИИ при повышении уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [38].

Терапия статинами показывает одинаковую эффективность для профилактики больших сосудистых событий у мужчин и женщин с риском развития ССЗ [39]. Однако женщины реже, чем мужчины, лечатся статинами в реальной практике [40]. В реестре PALM (The Patient and Provider Assessment of Lipid Management), включающем амбулаторных пациентов с атеросклеротическими ССЗ или с риском их развития, женщинам реже, чем мужчинам, назначали какую-либо терапию статинами (67,0% против 78,4%; $p < 0,001$) [40].

Мигрень чаще встречается у женщин, чем у мужчин. У женщин наблюдалась более высокая связь между мигренью и ИИ, чем у мужчин [ОР 2,08 (95% ДИ 1,13–3,84) против 1,37 (95% ДИ 0,89–2,11)], причем этот показатель был особенно высоким у молодых женщин в возрасте до 45 лет [ОР 3,65 (95% ДИ 2,21–6,04)] и женщин, использующих оральные контрацептивы [ОР 7,02 (95% ДИ 1,51–32,68)] [41]. Среди женщин связь между мигренью и ИИ была сильнее у курильщиц, чем у некурящих [ОР 9,03 (95% ДИ 4,22–19,34) против 1,56 (95% ДИ 0,41–5,85)] [41]. Возможные механизмы, объясняющие связь мигрени и инсульта, включают генетическую предрасположенность, эндотелиальную дисфункцию, аномалии свертываемости, артериальную диссекцию и парадоксальную эмболию через открытое овальное окно [42].

Метаанализ, опубликованный в 2013 г. [43], показал, что риск инсульта, связанного с курением, был одинаковым для мужчин и женщин. Тем не менее более поздний метаанализ [44] показал более высокий риск инсульта, связанного с курением, у женщин, чем у мужчин [отношение шансов

1,88 (95% ДИ 1,45–2,44) против 1,54 (95% ДИ 1,11–2,1)]. В когортном исследовании, проведенном в Великобритании [16], курящие в настоящее время имели значительно более высокий риск инсульта, чем никогда не курившие, при этом данные свидетельствуют о том, что риск развития инсульта был выше у женщин, чем у мужчин [соотношение ОР у женщин и мужчин 1,18 (95% ДИ 1,02–1,36)].

Специфические для женщин ФР Беременность и ИИ

Инсульт, связанный с беременностью, обычно называемый материнским инсультом, — это термин для ИИ и ГИ, которые происходят во время беременности и в послеродовой период (определяемый исследованиями как период до 12 нед после родов) [13]. В систематическом обзоре среди 85 055 405 беременных женщин было зарегистрировано 32 145 инсультов. Общая частота инсульта (ИИ, ГИ и венозный церебральный тромбоз), ассоциированного с беременностью, составила 30,0 на 100 тыс. беременностей. Частота ИИ составила 12,2 на 100 тыс. родов, церебрального венозного тромбоза — 9,1 на 100 тыс. родов и ГИ — 12,2 на 100 тыс. родов [45].

Во время беременности происходят различные физиологические изменения. Три основных изменения, связанных с инсультом, включают изменения в гемодинамике / сосудистой системе, свертывающей и иммунной системах [13] (табл. 3).

Материнский инсульт вследствие атеросклеротического заболевания встречается крайне редко. Общие механизмы инсульта, наблюдаемые у пациенток во время беременности и в послеродовом периоде, включают кардиоэмболию, расслоение сонной или позвоночной артерии, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции и синдром задней обратимой энцефалопатии [46].

Таблица 3. Физиологические и патологические изменения во время беременности, способствующие возникновению инсульта (по [13], в модификации)

Table 3. Physiological and morbid changes during pregnancy contributing to stroke occurrence (modified from [13])

Физиологические изменения	Патологические изменения
Изменения в гемодинамике или в сосудистой системе: • увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса • системная вазодилатация и венозный застой Свертывающая система крови (гиперкоагуляционное состояние): • прокоагулянты: — повышение факторов I (фибриноген), VII, VIII, X, XII — повышение фактора фон Виллебранда — повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типа • антикоагулянты: — снижение активности протеина S — приобретенная резистентность к активированному протеину C Иммунная система: • системное воспаление (I триместр беременности, роды и ранний послеродовой период)	Гипертензивные расстройства беременности: • эндотелиальная дисфункция • нарушение проницаемости ГЭБ • нарушение церебральной ауторегуляции Перипартальная кардиомиопатия: • повышение риска кардиоэмболических событий

Примечание. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

Последние данные Инициативы по охране здоровья женщин показали устойчивую связь между неблагоприятными исходами беременности в анамнезе и будущими ССЗ, включая инсульт, у матери [47, 48]. В недавнем общенациональном исследовании в Тайване с общим периодом наблюдения 17 лет изучался будущий риск инсульта путем стратификации в соответствии со временем наблюдения и видом гипертензивного расстройства беременности [49]. Женщины с гипертензивными расстройствами беременности имели скорректированный ОР 1,60 (95% ДИ 1,35–1,89) для ИИ. Несмотря на то что риски как ИИ, так и ГИ сохранялись в течение всего периода наблюдения, их временные тенденции были различными. Риск ИИ достигал пика примерно через 1–3 года после родов с ОР 2,14 (95% ДИ 1,36–3,38) [49]. Некоторые исследования показали трехкратное увеличение риска инсульта в будущем (за исключением перинатального инсульта) у пациенток с преэклампсией в анамнезе [50]. Другие неблагоприятные исходы беременности были связаны с повышенным риском будущего инсульта, включая задержку роста плода (повышенный на 30% риск инсульта) [51], гестационную гипертензию (повышенный на 80% риск) [50] и преждевременные роды (на 65% выше) [52].

Экзогенный эстроген

Использование оральных контрацептивов связано с повышенным риском развития инсульта [53–55]. По данным предыдущих метаанализов, риск развития ИИ у женщин с текущим использованием оральных контрацептивов увеличивался примерно в 2,5 раза [53]. Риск инсульта увеличивается по мере увеличения дозы эстрогена и при более длительном использовании оральных контрацептивов [53, 55], но таблетки, содержащие только прогестин, не связаны с повышенным риском ИИ [53]. Риск инсульта у женщин с текущим использованием

оральных контрацептивов еще больше увеличивается при наличии других ФР, таких как мигрень, АГ и курение в настоящее время [53, 54]. Согласно недавнему исследованию, риск инсульта у женщин, использующих оральные контрацептивы, был особенно высок в течение первого года их применения, возможно, из-за внезапного изменения гемостатического баланса [56].

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) также увеличивает риск развития ИИ [57, 58]. Обсервационные исследования показали, что применение трансдермальной терапии, содержащей низкие дозы эстрогена, характеризуется более низким риском инсульта, чем пероральная ЗГТ [59]. Что касается начала ЗГТ, то была высказана «гипотеза о сроках» — о том, что возраст и время после менопаузы влияют на связь между ЗГТ и ССЗ [60]. В последних рекомендациях отмечено, что ЗГТ может быть рассмотрена женщинами в воз-

расте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы без других противопоказаний в случае вазомоторных или других симптомов менопаузы [61].

Эндогенный эстроген

Продолжительность репродуктивной жизни (определяемая как время от менархе до менопаузы), которая отражает воздействие эндогенного эстрогена, тесно связана с риском инсульта [62]. В большом объединенном анализе женщины с продолжительностью репродуктивной жизни менее 30 лет имели на 75% более высокий риск инсульта, чем женщины с продолжительностью репродуктивной жизни 36–38 лет [62]. По сравнению с женщинами с менархе в возрасте 13 лет, у женщин с ранним (10 лет и младше) и поздним менархе (16 лет и старше) риск инсульта увеличился на 27 и 25% соответственно. По сравнению с женщинами в возрасте 50–51 года в период менопаузы, у женщин с преждевременной менопаузой (до 40 лет) и ранней менопаузой (40–44 года) риск инсульта был выше на 98 и 49% соответственно [62]. В дополнение к естественной менопаузе, хирургическая менопауза с помощью овариэктомии (с гистерэктомией или без нее) также связана с более высоким риском инсульта [63]. В недавнем проспективном исследовании почти 300 тыс. китайских женщин, перенесших гистерэктомию или гистерэктомию с двусторонней овариэктомией, имели приблизительно на 6% и на 20% более высокий риск ИИ, чем те, кто не подвергался хирургическому вмешательству [63].

Риск рецидива ИИ и исходы

Инсульт имеет тенденцию к рецидиву, и прогноз ухудшается, когда он повторяется. В большинстве исследований не сообщалось о существенной разнице в факторах рецидива ИИ между мужчинами и женщинами [64, 65]. Однако недавно было опубликовано исследование, проведенное в период с 2014 по 2020 г., в котором J.Y. Chung и соавт. [66] ретроспективно изучили 787 пациентов с рецидивирующим ИИ. АГ и дислипидемия были значимыми ФР повторного ИИ у лиц обоих полов. Курение и употребление алкоголя были значимыми ФР, связанными с рецидивом ИИ у мужчин. СД являлся значимым ФР рецидива ИИ у женщин.

Что касается смертности от инсульта, то с учетом поправок на такие факторы, как возраст, функциональные ограничения до инсульта, тяжесть инсульта и ФП в анамнезе, риск смерти у женщин был ниже, чем у мужчин [67, 68]. В объединенном анализе данных об отдельных участниках из пяти рандомизированных исследований инсульта после

многофакторной коррективки через 3–6 мес женщины с ИИ имели более высокие показатели выживаемости, чем мужчины [69].

К.М. Rexrode и соавт. [46] проанализировали ряд исследований относительно исходов после ИИ у женщин и показали, что в большинстве работ сообщалось о худшем функциональном восстановлении и более низком качестве жизни после инсульта у женщин по сравнению с мужчинами. Более того, женщины показали худшие результаты по измеренным параметрам боли/дискомфорта, тревоги/депрессии, усталости и подвижности, чем мужчины. Предполагается, что факторы индивидуального уровня, такие как преклонный возраст, худшие функциональные возможности до инсульта, сопутствующие заболевания, более низкая социальная поддержка и повышенная вероятность остаться вдовой, способствуют половым различиям в функциональных исходах и качестве жизни после инсульта.

Постинсультная депрессия чаще встречается у женщин, чем у мужчин [70, 71]. Предыдущий систематический обзор показал, что распространенность постинсультной депрессии на 78% выше среди женщин, чем среди мужчин [71]. Даже после многофакторной поправки на возраст, тяжесть инсульта и ограничения активности женщины по-прежнему имели значительно более высокую распространенность и выраженность депрессии, чем мужчины [70].

В исследованиях сообщалось о различиях в когнитивных способностях между мужчинами и женщинами после инсульта. Постинсультный когнитивный дефицит имеет тенденцию чаще встречаться у женщин, чем у мужчин [67]. Социально-демографические характеристики до инсульта, включая статус вдовы, пожилой возраст и низкий уровень образования, могут способствовать ухудшению когнитивных функций после инсульта среди женщин [72].

Заключение

Таким образом, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении гендерных различий при инсульте и конкретных факторов, влияющих на риск развития ИИ и исходы у женщин, остаются значительные пробелы в исследованиях. Инсульт у женщин является реальной проблемой общественного здравоохранения, требующей клинического исследования специфических сосудистых ФР. По мере того как наука выявляет гендерные различия в ССЗ, необходимо соответствующим образом адаптировать политику здравоохранения для улучшения профилактики инсульта и здоровья женщин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. doi: 10.1161/cir.0000000000000950
2. 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
3. Thomas Q, Crespy V, Duloquin G, et al. Stroke in women: When gender matters. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Oct;177(8):881–9. doi: 10.1016/j.neurol.2021.01.012. Epub 2021 Jun 22.
4. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021 Jul;70(9):1–114.
5. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1082–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. Epub 2009 Feb 10.
6. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, et al. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1070–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028910.

- Epub 2020 Feb 12. Erratum in: *Stroke*. 2020 Jul;51(7):e141.
doi: 10.1161/STR.0000000000000329
7. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, et al. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*. 2021 Jan;52(2):447-51.
doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032898. Epub 2021 Jan 25.
 8. Leppert MH, Ho PM, Burke J, et al. Young Women Had More Strokes Than Young Men in a Large, United States Claims Sample. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3352-5.
doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030803. Epub 2020 Sep 18.
 9. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, et al. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2444-e2454.
doi: 10.1212/WNL.00000000000007533. Epub 2019 Apr 24.
 10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):480-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259. Erratum in: *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):e182.
 11. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):345-50.
doi: 10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2. Epub 2006 Jan 5.
 12. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2429-37.
doi: 10.1056/NEJMoa1804492
 13. Yoon CW, Bushnell CD. Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *J Stroke*. 2023 Jan;25(1):2-15. doi: 10.5853/jos.2022.03468. Epub 2023 Jan 31.
 14. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
 15. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014 Jun 7;383(9933):1973-80.
doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. Epub 2014 Mar 7.
 16. Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology*. 2020 Nov 17;95(20):e2715-e2726.
doi: 10.1212/WNL.0000000000010982. Epub 2020 Oct 16.
 17. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, et al.; Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jul;6(7):538-46.
doi: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2. Epub 2018 May 8.
 18. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, et al. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1761-72. doi: 10.1007/s00125-019-4939-5. Epub 2019 Aug 27.
 19. Petelina TI, Musikhina NA, Avdeeva KS, et al. Gender characteristics of lipid profile parameters and markers of vascular inflammation in patients with stable angina pectoris in groups with presence and absence of type 2 diabetes. *Klin Lab Diagn*. 2021 Jun 7;66(6):325-32. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-6-325-332
 20. Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, et al. Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study: A Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):749-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12729. Epub 2019 Aug 13.
 21. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
 22. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
 23. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):19-26. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5306. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):364. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0173
 24. Kroll ME, Green J, Beral V, et al; Million Women Study Collaborators. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: Prospective study in women and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Oct 4;87(14):1473-81.
doi: 10.1212/WNL.00000000000003171. Epub 2016 Sep 7.
 25. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jul 1;5(3):171-80.
doi: 10.1093/ehjcvp/pvz016. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Sep 1;6(5):309. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa081
 26. Kostopoulou A, Zeljko HM, Bogossian H, et al; on the behalf of the DAS-CAM participants-2017-2018. Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin Cardiol*. 2020 Jan;43(1):14-23. doi: 10.1002/clc.23284. Epub 2019 Nov 6.
 27. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;532:h7013. doi: 10.1136/bmj.h7013
 28. Scowcroft AC, Cowie MR. Atrial fibrillation: improvement in identification and stroke preventive therapy – data from the UK Clinical Practice Research Datalink, 2000-2012. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 1;171(2):169-73.
doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.086. Epub 2013 Dec 6.
 29. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, et al. Sex Differences in the Use of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Report From the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 19;6(7):e005801. doi: 10.1161/JAHA.117.005801
 30. Yong CM, Tremmel JA, Lansberg MG, et al. Sex Differences in Oral Anticoagulation and Outcomes of Stroke and Intracranial Bleeding in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020 May 18;9(10):e015689.
doi: 10.1161/JAHA.120.015689. Epub 2020 May 12.
 31. Avgil Tsadok M, Gagnon J, Joza J, et al. Temporal trends and sex differences in pulmonary vein isolation for patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015 Sep;12(9):1979-86.
doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.029. Epub 2015 Jun 18.
 32. Cheng X, Hu Q, Gao L, et al. Sex-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019 Oct 1;21(10):1509-18.
doi: 10.1093/europace/euz179
 33. Darden D, Duong T, Du C, et al. Sex Differences in Procedural Outcomes Among Patients Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAO Registry. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1275-84. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3021. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2021 Dec 1;6(12):1469. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4489
 34. Abusnina W, Latif A, Al-Abdouh A, et al. Sex Differences in the Clinical Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022 Aug;41:29-34. doi: 10.1016/j.carrev.2021.12.013. Epub 2021 Dec 21.

35. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. 2024 Mar 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809726>
36. Li Z, Zhu G, Chen G, et al. Distribution of lipid levels and prevalence of hyperlipidemia: data from the NHANES 2007–2018. *Lipids Health Dis.* 2022 Oct 28;21(1):111. doi: 10.1186/s12944-022-01721-y
37. Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology.* 2007 Feb 20;68(8):556–62. doi: 10.1212/01.wnl.0000254472.41810.0d
38. Gu X, Li Y, Chen S, et al. Association of Lipids With Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Prospective Cohort Study Among 267 500 Chinese. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):3376–84. doi: 10.1161/STROKEA-HA.119.026402. Epub 2019 Oct 29.
39. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397–405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. Epub 2015 Jan 9.
40. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Aug;12(8):e005562. doi: 10.1161/CIRCOUT-COMES.118.005562. Epub 2019 Aug 16.
41. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914
42. Lee MJ, Lee C, Chung CS. The Migraine-Stroke Connection. *J Stroke.* 2016 May;18(2):146–56. doi: 10.5853/jos.2015.01683. Epub 2016 May 31.
43. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* 2013 Oct;44(10):2821–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002342. Epub 2013 Aug 22.
44. Pan B, Jin X, Jun L, et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(12):e14872. doi: 10.1097/MD.00000000000014872
45. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2017 Oct;12(7):687–97. doi: 10.1177/1747493017723271
46. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY, et al. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res.* 2022 Feb 18;130(4):512–28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915. Epub 2022 Feb 17.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 May 4;143(18):e902–e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961. Epub 2021 Mar 29.
48. Sondergaard MM, Hlatky MA, Stefanick ML, et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 1;5(12):1390–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4097
49. Hung SK, Lee MS, Lin HY, et al. Impact of Hypertensive Disorders of Pregnancy on the Risk of Stroke Stratified by Subtypes and Follow-Up Time. *Stroke.* 2022 Feb;53(2):338–44. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.034109. Epub 2022 Jan 5.
50. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation.* 2019 Feb 19;139(8):1069–79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036748. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 27;140(9):e544. doi: 10.1161/CIR.0000000000000718
51. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc.* 2018 May 13;7(10):e008337. doi: 10.1161/JAHA.117.008337
52. Wu P, Gulati M, Kwok CS, et al. Preterm Delivery and Future Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 15;7(2):e007809. doi: 10.1161/JAHA.117.007809
53. Xu Z, Li Y, Tang S, et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015 Jul;136(1):52–60. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.021. Epub 2015 Apr 25.
54. Xu Z, Yue Y, Bai J, et al. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 May;297(5):1181–91. doi: 10.1007/s00404-018-4723-7. Epub 2018 Feb 19.
55. Li F, Zhu L, Zhang J, et al. Oral Contraceptive Use and Increased Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Neurol.* 2019 Sep 23;10:993. doi: 10.3389/fneur.2019.00993
56. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107–15. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.038659. Epub 2022 Jun 23.
57. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med.* 2008 Apr 28;168(8):861–6. doi: 10.1001/archinte.168.8.861
58. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353–68. doi: 10.1001/jama.2013.278040
59. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010 Jun 3;340:c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519
60. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Jan 18;22:123–31. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.01.001
61. Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020 Aug;26(2):69–98. doi: 10.6118/jmm.20000
62. Mishra SR, Chung HF, Waller M, et al. Association Between Reproductive Life Span and Incident Nonfatal Cardiovascular Disease: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From 12 Studies. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 1;5(12):1410–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4105
63. Poorthuis MHF, Yao P, Chen Y, et al; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Risks of Stroke and Heart Disease Following Hysterectomy and Oophorectomy in Chinese Premenopausal Women. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3064–71. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.037305. Epub 2022 Jul 13.
64. Gargano JW, Wehner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke.* 2008 Jan;39(1):24–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493262. Epub 2007 Nov 29.
65. Basu E, Salehi Omran S, et al. Sex differences in the risk of recurrent ischemic stroke after ischemic stroke and transient ischemic attack. *Eur Stroke J.* 2021 Dec;6(4):367–73. doi: 10.1177/23969873211058568. Epub 2021 Nov 9.
66. Chung JY, Lee BN, Kim YS, et al. Sex differences and risk factors in recurrent ischemic stroke. *Front Neurol.* 2023 Jan 26;14:1028431. doi: 10.3389/fneur.2023.1028431
67. Xu M, Amarilla Vallejo A, Cantalapiedra Calvete C, et al. Stroke Outcomes in Women: A Population-Based Cohort Study. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3072–81. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.037829. Epub 2022 Jun 23.

68. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (INternational STroke oUtComes sTudy): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003436. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003436. Epub 2017 Feb 22.
69. Carcel C, Wang X, Sandset EC, et al. Sex differences in treatment and outcome after stroke: Pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology*. 2019 Dec 10;93(24):e2170-e2180. doi: 10.1212/WNL.00000000000008615. Epub 2019 Nov 12. Erratum in: *Neurology*. 2021 Jun 8;96(23):1106. doi: 10.1212/WNL.00000000000011946
70. Gall S, Phan H, Madsen TE, et al. Focused Update of Sex Differences in Patient Reported Outcome Measures After Stroke. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):531-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018417. Epub 2018 Feb 8.
71. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N, et al. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics*. 2009 Nov-Dec;50(6):563-9. doi: 10.1176/appi.psy.50.6.563
72. Dong L, Briceno E, Morgenstern LB, Lisabeth LD. Poststroke Cognitive Outcomes: Sex Differences and Contributing Factors. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 21;9(14):e016683. doi: 10.1161/JAHA.120.016683. Epub 2020 Jul 7.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

21.02.2025 / 12.05.2025 / 13.05.2025

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.

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Пизов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>