

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
н.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)
н.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волнова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
н.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
н.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Минадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фолякин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоstrup, Дания
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. GavriloVA, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volei, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
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

Журнал издается при научной поддержке ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, включен в реферативную базу Scopus

2020, том 12, №

1

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

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. 2020;12(1):1–117.

Подписано в печать 17.02.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Л Е К Ц И Я

<i>Ардила А., Ахутина Т.В., Микадзе Ю.В.</i>	
Вклад А.Р. Лурии в изучение мозговой организации языка	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

<i>Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А., Сыромятникова Л.И., Куликова С.П., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В.</i>	
Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом	13
<i>Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Палащенко А.С.</i>	
Ассоциация полиморфизмов гена <i>BAFF</i> с прогрессированием рассеянного склероза	22
<i>Полтавская Е.Г., Савочкина Д.Н.</i>	
Анализ ассоциации гена <i>PRDM12</i> с болевой чувствительностью у лиц с зависимостью от психоактивных веществ	27
<i>Крылов В.И., Обухов Н.В., Трофимов В.И., Солнышкина И.Э.</i>	
Гипнотерапия при пограничных психических расстройствах в условиях многопрофильного стационара	33
<i>Горенков Р.В., Дадашева М.Н., Золотовская И.А., Круглов В.А.</i>	
Сравнительная эффективность и переносимость центральных миорелаксантов у пациентов пожилого возраста с неспецифической скелетно-мышечной болью	39
<i>Стрельникова И.А., Светкина А.А., Минина Ю.Д., Андрюфагина О.В.</i>	
Опыт применения вортиоксетина в лечении постинсультной депрессии	45
<i>Волков И.В., Карпович Г.С., Калина А.В., Волкова О.К.</i>	
Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых	50
<i>Бурдаков В.В., Красных Д.В.</i>	
Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга	56

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

<i>Громова О.А., Торшин И.Ю., Згода В.Г., Сорокин А.И., Тихонова О.В.</i>	
Геропротективные свойства нейропротективных и нейротрофических пептидов	61

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

<i>Пудов Е.В., Сухачева Н.Н., Петелина И.С.</i>	
Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба	68
<i>Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Марущак А.А.</i>	
Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение	72

О Б З О Р Ы

<i>Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.</i>	
Особенности коморбидности менструально-ассоциированной мигрени	76
<i>Остроумова Т.М., Толмачева В.А., Остроумова О.Д., Парфенов В.А.</i>	
Лекарственная тардивная дискинезия	81
<i>Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Шнайдер Н.А., Сапронова М.Р.</i>	
Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона	87
<i>Тювина Н.А., Николаевская А.О.</i>	
Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 2	93
<i>Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.</i>	
Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов	100
<i>Живолупов С.А., Литвиненко И.В., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Кравчук А.Ю., Баринев А.Н.</i>	
Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации	105
<i>Сергеев А.В.</i>	
Цервикогенная головная боль и мигрень: дифференциальная диагностика и терапия	112

LECTURE

Ardila A., Akhutina T.V., Mikadze Yu.V.

A.R. Luria's contribution to studies of the brain organization of language 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A., Syromyatnikova L.I.,

Kulikova S.P., Drobakha V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V.

The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke 13

Smagina I.V., Elchaninova S.A., Palashchenko A.S.

Association of *BAFF* gene polymorphisms with multiple sclerosis progression 22

Poltavskaya E.G., Savochkina D.N.

Analysis of the association of the *PRDM12* gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence 27

Krylov V.I., Obukhov N.V., Trofimov V.I., Solnyshkina I.E.

Hypnotherapy for borderline psychic disorders in a multidisciplinary hospital 33

Gorenkov R.V., Dadasheva M.N., Zolotovskaya I.A.,

Kruglov V.A.

Comparative efficacy and tolerance of centrally acting muscle relaxants in elderly patients with nonspecific musculoskeletal pain 39

Strelnikova I.A., Svetkina A.A., Minina Yu.D., Androfagina O.V.

Experience with vortioxetine in the treatment of post-stroke depression 45

Volkov I.V., Karpovich G.S., Kalina A.V., Volkova O.K.

Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults 50

Burdakov V.V., Krasnykh D.V.

The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients 56

EXPERIMENTAL STUDIES

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zgoda V.G.,

Sorokin A.I., Tikhonova O.V.

Geroprotective properties of neuroprotective and neurotrophic peptides 61

CLINICAL OBSERVATIONS

Pudov E.V., Sukhacheva N.N., Petelina I.S.

The first experience with thrombolytic therapy for cerebral infarction in the Russian Federation after the use of idarucizumab 68

Popova T.F., Gribacheva I.A., Marushchak A.A.

Cerebral venous infarction: a clinical case 72

REVIEWS

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

Features of comorbidity of menstrual-related migraine 76

Ostroumova T.M., Tolmacheva V.A.,

Ostroumova O.D., Parfenov V.A.

Drug-induced tardive dyskinesia 81

Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G.,

Shnaider N.A., Sapronova M.R.

Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease 87

Tyuvina N.A., Nikolaevskaya A.O.

Infertility and mental disorders. Communication 2 93

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.

The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes 100

Zhivolupov S.A., Litvinenko I.V., Samartsev I.N., Rashidov N.A.,

Kravchuk A.Yu., Barinov A.N.

Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation 105

Sergeev A.V.

Cervicogenic headache and migraine: differential diagnosis and therapy 112

Вклад А.Р. Лурии в изучение мозговой организации языка

Ардила А.^{1,2}, Ахутина Т.В.³, Микадзе Ю.В.³⁻⁵

¹Университет Альбизу, Майами, Флорида, США; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

³факультет психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия

¹11200 SW 8th Street, AHC3-431B, Florida International University, Miami, Florida 33199, USA;

²119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ³125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

А.Р. Лурия — один из самых влиятельных ученых в области когнитивной нейронауки, в частности нейропсихологии. Его вклад в афазиологию и нейролингвистику хорошо известен. Однако сегодня некоторые исследователи считают, что основные идеи А.Р. Лурии утратили актуальность и мало влияют на современные дискуссии.

В статье представлены взгляды А.Р. Лурии на мозговую организацию речи и афазии. И хотя он разработывал свою концепцию связи познавательных процессов с работой мозга несколько десятилетий назад, научные и технологические достижения наших дней в значительной степени подтверждают многие его идеи и гипотезы. Основные представления А.Р. Лурии о мозге и языке рассматриваются в настоящей статье в свете современной нейронауки. Анализируются две основные монографии и некоторые работы А.Р. Лурии, посвященные мозговой организации речи и классификации афазии. В частности, сравниваются его первоначальные предположения об афазии и их теоретическое обоснование в книге «Травматическая афазия» (1947) и более сложная интерпретация мозговой организации речи, представленная в его труде «Основные проблемы нейролингвистики» (1975). Обсуждаются различия между этими двумя книгами, в том числе лингвистические вопросы, которым уделено большое внимание в его более поздней публикации. Рассматриваются понятия функциональных систем, системной и динамической организации речи, предложенные А.Р. Лурией. Показано, что его интерпретация мозговой организации речи как специфического вклада различных областей мозга в речевую систему продолжает широко использоваться, а значительный вклад в нейролингвистику общепризнан.

Многие идеи А.Р. Лурии были интегрированы в современную афазиологию, в то же время некоторые вопросы предложенной им классификации афазии остаются дискуссионными.

Ключевые слова: А.Р. Лурия; афазия; нейролингвистика; мозговая организация языка; когнитивная неврология.

Контакты: Юрий Владимирович Микадзе; ymikadze@yandex.ru

Для ссылки: Ардила А, Ахутина ТВ, Микадзе ЮВ. Вклад А.Р. Лурии в изучение мозговой организации языка. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):4–12.

A.R. Luria's contribution to studies of the brain organization of language

Ardila A.^{1,2}, Akhutina T.V.³, Mikadze Yu.V.³⁻⁵

¹Albizu University, Miami, Florida, USA; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Faculty of Psychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11200 SW 8th Street, AHC3-431B, Florida International University, Miami, Florida 33199, USA; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119435; ³11, Mokhovaya St., Build. 9, Moscow 125009; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁵1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997

A.R. Luria is one of the most prestigious scientists in neuroscience, neuropsychology in particular. His contribution to aphasiology and neurolinguistics is well known. However, today some researchers believe that A.R. Luria's main ideas have lost their relevance and have little influence on contemporary discussions.

The paper presents the views of A.R. Luria on the brain organization of speech and aphasia. Although he developed his concept of the relationship between cognitive processes and brain work several decades ago, scientific and technological achievements in our days largely confirm many of his ideas and hypotheses. A.R. Luria's basic views of the brain and language are considered in this article in the light of modern neuroscience. Two main monographs and some works of A.R. Luria, which are dedicated to the brain organization of speech and to the classification of aphasia, are analyzed. In particular, comparisons are made between his initial assumptions about aphasia and their theoretical rationale in the book «Traumatic Aphasia» (1947) and his more complex interpretation of the cerebral organization of speech, which is presented in his work «Basic Problems of Neurolinguistics» (1975). The paper discusses differences between these two books and also linguistic issues, which received much attention in his later publication. It considers the concepts of functional systems, systemic and dynamic organization of speech, proposed by A.R. Luria. It is shown that his interpretation of the cerebral organization of speech as a specific contribution of various brain

regions to the speech system continues to be widely used, and his significant contribution to neurolinguistics is widely recognized. Many ideas of A.R. Luria have been integrated into contemporary aphasiology, while some questions of his proposed classification of aphasia remain debatable.

Keywords: A.R. Luria; aphasia; neurolinguistics; brain organization of language; cognitive neurology.

Contact: Yuri Vladimirovich Mikadze; ymikadze@yandex.ru

For reference: Ardila A, Akhutina TV, Mikadze YuV. A.R. Luria's contribution to studies of the brain organization of language. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):4–12.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-4-12

Александр Романович Лурия (1902–1977) – один из самых значительных и влиятельных авторов XX в. в когнитивной нейронауке, в частности в нейропсихологии [1]. Его называют основоположником современной нейропсихологии [2, 3], в разных странах продолжается публикация его работ, обсуждаются и продвигаются его идеи [4–6].

Хотя предложенная А.Р. Лурией интерпретация связи психических функций и мозга человека была сформулирована несколько десятилетий назад [7–14], современные научные и технологические достижения в значительной степени подтверждают многие его положения и гипотезы. В статье рассматриваются основные идеи А.Р. Лурии, относящиеся к мозговой организации и нарушениям речи (афазии), в свете современной нейронауки.

Интерпретация мозговой организации речи и афазии: начальные и поздние представления

А.Р. Лурия – автор двух фундаментальных монографий о мозговой организации речи и афазии. Первая, «Травматическая афазия», была опубликована на русском языке в 1947 г. [7], позже она была пересмотрена и дополнена, что нашло отражение в английской публикации 1970 г.¹ Первые исследования афазии А.Р. Лурия начал в 1929 г. В 1940 г. он работал над тремя томами, посвященными сенсорной, семантической и моторной афазии. Первый том, включавший данные о сенсорной афазии, лег в основу диссертации на соискание ученой степени доктора медицины, защищенной в 1943 г. (ученую степень доктора психологии он получил в 1936 г.). Второй том, в котором рассматривалась семантическая афазия, не был завершен (его содержание обсуждается в статье Т.В. Ахутиной и А.Р. Агрис [15]). Материалы, подготовленные для третьего тома, частично опубликованы в 1963 г. В августе 1943 г. Лурия закончил «Очерки по теории травматических афазий» и после войны опубликовал книгу «Травматическая афазия» [16], а почти 30 лет спустя вышла в свет на русском [8] и английском языках² его монография «Основные проблемы нейролингвистики», в которой представлена более сложная интерпретация нормальной и аномальной мозговой организации речи. Между этими двумя датами А.Р. Лурия опубликовал множество работ, прямо или косвенно связанных с темой речи и афазии [8, 17–27]. А.Р. Лурия считается самым опытным исследователем афазии в XX в. [28], а его интерпретация и классификация афазии до сих пор широко используются, особенно в Восточной Европе и Латинской Америке.

Мозговая организация речи: первоначальные взгляды (1947)

В книге «Травматическая афазия» [7] содержится ряд важных предложений и идей А.Р. Лурии, среди которых

мы рассмотрим: а) интерпретацию афазии; б) классификацию афазии и в) попытку установить клинично-анатомическую корреляцию с помощью метода наложения рисунков поражения.

Интерпретация афазии. Чтобы выйти за рамки чисто феноменологического описания афазии, А.Р. Лурия предложил выделить и идентифицировать дефекты, лежащие в основе ее различных форм. Проведя эмпирический анализ частоты и тяжести афазических синдромов, он разделил речевые зоны на две группы: основные речевые зоны, связанные с тяжелыми формами афазии, и пограничные зоны, вызывающие легкие формы афазии при повреждении. А.Р. Лурия писал, что речевые области развились из ранее существовавших моторных и сенсорных областей. «Их существование является основной предпосылкой для того, чтобы речевая деятельность стала возможной; но в процессе исторического развития и овладения языком они сами испытали соответствующую модификацию, а их взаимная адаптация и создала те рабочие системы коры головного мозга, которые в дальнейшем превратились в то, что мы называем “основными речевыми зонами”» [7, с. 65]. А.Р. Лурия попытался понять сложные афазические синдромы, изучая «те частные нарушения, которые возникают при поражении пограничных зон и которые позволяют выяснить отдельные психофизиологические компоненты, входящие в состав сложного афазического синдрома» [7, с. 66]. Эти идеи А.Р. Лурии близки теории «воплощенного познания» (embodied cognition theory) в современной нейрокогнитивной науке. Эта теория предполагает, что многие особенности разума формируются во взаимосвязи со всем организмом, включая двигательную систему и систему восприятия [29–32].

Чтобы объяснить свой подход к пониманию мозговой организации психологических процессов, А.Р. Лурия написал теоретическое введение для английской версии «Травматической афазии». В нем он критиковал «локализационистскую» точку зрения, поддерживавшуюся большинством авторов еще со времен Брока и активно распространявшуюся в конце XIX и начале XX в. Точно так же он критиковал «холистическую» позицию разных исследователей, в том числе К. Гольдштейна и других представителей «ноэтической школы». А.Р. Лурия пришел к выводу, что фундаментальной основой научной теории о нормальной и аномальной мозговой организации когнитивных процессов является то, что психологические процессы представляют собой высококодифференцированные *функциональные системы*. Вместо того чтобы рассматривать некие «центры» для сложных психологических процессов, он ввел понятие динамических структур, или констелляций, областей мозга. Он

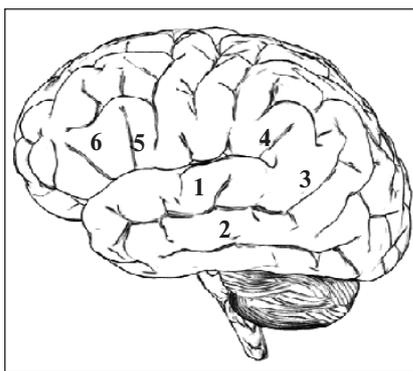
¹Luria AR. Traumatic Aphasia: Its Syndromes, Psychology, and Treatment. Mouton de Gruyter; 1970. <https://doi.org/10.1515/9783110816297>

²Luria AR. Basic Problems of Neurolinguistics. Mouton de Gruyter; 1976. <https://doi.org/10.1515/9783110800159>

предположил, что каждая область представляет сегмент функциональной системы, имеющий определенную функцию и участвующий в том или ином виде познавательной деятельности. При этом А.Р. Лурия следовал теоретическим позициям своего друга и наставника Л.С. Выготского и физиолога П.К. Анохина. Л.С. Выготский ввел понятие «психологическая система» для описания высших психологических процессов [33, 34]; П.К. Анохин в 1935 г. разработал представление о функциональной системе как модели для описания структуры мозговой организации поведения [7, с. 55–56]. Как и Л.С. Выготский [33, 34], А.Р. Лурия считал, что все высшие психические функции «имеют социальный генез, системную структуру, динамическое развитие» [35, с. 390]. Соответственно, речь — это сложная функциональная система; для обеспечения как понимания, так и продуцирования речи требуется множество различных операций, поэтому в ходе нормального функционирования речи необходимо одновременное участие нескольких кортикальных областей. Каждая кортикальная область связана с выполнением определенной операции и может участвовать в различных функциональных системах.

А.Р. Лурия рассматривал *синдромный анализ* как фундаментальный подход для анализа афазии. Синдромный анализ, ориентированный на представление о системной организации речи (как и любой другой высшей психической функции), был направлен на выявление первично нарушенного компонента (первичного дефекта), вторичных системных последствий первичного дефекта и третичных компенсаторных перестроек. В каждом случае при необходимом учете не только нарушенных, но и сохраненных речевых элементов самым важным являлось определение конкретного компонента, который был нарушен первично в структуре речи (или фактора, лежащего в основе каждого типа речевых нарушений). Фактор понимается как структурно-функциональная единица, связанная с работой определенного участка мозга [36, 37]. Синдром, в его традиционном понимании, рассматривается А.Р. Лурией как совокупность признаков и симптомов, которые возникают совместно и характеризуют патологию или состояние этого участка мозга.

Классификация афазии. Следуя этим идеям, А.Р. Лурия рассматривает различные зоны мозга как ответственные за различные операции вербальной деятельности. Различные компоненты речи могут быть нарушены при



Шесть областей в левом полушарии, с поражением которых связаны разнообразные нарушения речи. Согласно А.Р. Лурии, язык — это сложная функциональная система, включающая различные операции, сопряженные с функциями различных зон мозга: 1 — фонематический выбор; 2 — вербально-акустическая память; 3 — понимание грамматических конструкций и поиск слов; 4 — выбор артикулем; 5 — кинетическая организация речи и грамматическое структурирование; 6 — вербальное планирование

различных локализациях поражения головного мозга. А.Р. Лурия выделил шесть различных типов афазии, три из которых относятся к сенсорному типу, связанному с пониманием речи, и три — к моторному типу, отвечающему за производство речи. Каждая из этих форм афазии характеризует нарушение определенного компонента функциональной системы языка (см. рисунок и табл. 1).

Нарушения понимания речи (импрессивной речи). Можно выделить различные уровни восприятия и понимания речи. Первый уровень представлен распознаванием фонем. Современные исследования подтверждают, что верхняя височная извилина (область Бродмана 22) левого полушария, а также первичная слуховая кора ВА41 и ВА42 играют решающую роль в различении фонем [39]. В клинической нейропсихологии давно установлено, что повреждения в этих областях приводят к дефициту понимания речи. А.Р. Лурия объяснил это расстройством различения звуков речи — фонем. Эта область соответствует области Вернике [40], и А.Р. Лурия назвал это нарушение в распознавании фонем *сенсорной (акустико-гностической) афазией*, подразумевая, что это дефект перцептивного распознавания (агнозия) речевых звуков (фонем).

Распознавание слов представляет собой еще один шаг в восприятии речи. Нарушения в распознавании слов наблюдаются при патологии средней височной извилины (ВА21) [41]. А.Р. Лурия определяет их как *акустико-мнестическую афазию* [7]. Пациент может различать фонемы, входящие в слово, но не может соотнести их последовательность с соответствующим словом. Это нарушение на уровне лексики (лексикона).

Распознавание слов представляет собой еще один шаг в восприятии речи. Нарушения в распознавании слов наблюдаются при патологии средней височной извилины (ВА21) [41]. А.Р. Лурия определяет их как *акустико-мнестическую афазию* [7]. Пациент может различать фонемы, входящие в слово, но не может соотнести их последовательность с соответствующим словом. Это нарушение на уровне лексики (лексикона).

Таблица 1. *Различные виды афазии, выделенные А.Р. Лурией [1], и соответствующие им первичные дефекты*

Тип афазии	Первичный дефект
Нарушения понимания речи (импрессивной речи)	
Сенсорная (акустико-гностическая)	Различение фонем
Акустико-мнестическая	Слухоречевая память
Семантическая	Выбор слов по значению и понимание логико-грамматических конструкций
Нарушения производства речи (экспрессивной речи)	
Афферентная моторная	Выбор артикулем
Эфферентная моторная	Кинетическая организация речи Грамматическое структурирование
Динамическая	Вербальное планирование и вербальная активность

Примечание. Подробный обзор особенностей каждого типа афазии представлен в работе Т.В. Ахутиной [38].

Следующий шаг в восприятии речи связан с пониманием значения слова. В нормальных условиях распознавание слов автоматически сочетается с актуализацией значения слова, точнее, референциального значения. У больных с акустико-мнестической афазией этот процесс нарушается [42]. Однако понимание значения слова может быть затруднено и по другой причине — в случаях так называемой *семантической афазии*. Вслед за Л.С. Выготским [34] А.Р. Лурия различал референциальное значение (связь слова с образом объекта) и категориальное, или сигнификативное, значение (связи внутри иерархической системы значений). У пациентов с семантической афазией (с поражением височно-теменно-затылочных областей левого полушария) отсутствуют акустико-гностические или акустико-мнестические расстройства, но они тоже испытывают трудности в понимании и назывании слов. А.Р. Лурия писал: «...непосредственный образ, скрывающийся за словом, или его непосредственная предметная отнесенность, остается сохранным, вся же кроющаяся за словом система связей и отношений оказывается глубоко нарушенной» [7, с. 154] (см. также работу Т.В. Ахутиной, главы 14 и 15 [42]). Эти пациенты имеют тенденцию забывать названия предметов и совершать так называемые семантические парафазии (т. е. семантические замены; например, слово «стул» заменяется словом «кресло», «диван», а слово «крокодил» — словом «верблюд», «ящерица»).

Понимание слов — это не последний шаг в понимании речи. Понимание предложения представляет собой следующий уровень. А.Р. Лурия выделяет два типа содержания предложения: коммуникация событий (мальчик читает книгу) и коммуникация отношений (брат отца). Первый тип отражает визуальную ситуацию, которая передается последовательностью слов, называющих детали ситуации. Во втором случае слова не описывают различные детали ситуации, а передают определенное отношение друг к другу, и значения слов образуют симультанное квазипространственное единство.

Понимание предложений и фраз с «коммуникацией отношений» нарушается в случаях левой теменно-затылочной патологии. Такой «рецептивный аграмматизм» включает в себя понимание не только конструкций типа «брат отца», но и предложений с временными наречиями (например, до, после), пространственными наречиями (например, выше, ниже), сравнительными наречиями (например, больше, меньше), а также инвертированными (например, пассивными) конструкциями (например, Петя избит Иваном). Основная трудность заключается в «объединении отдельных элементов в одну симультанно обозримую систему» [7, с. 155]. Описанный рецептивный аграмматизм является частью синдрома, названного Н. Head [43] семантической афазией.

Нарушения производства речи (экспрессивной речи). Можно выделить ряд уровней производства речи. Артикуляция речи представляет собой исходный базовый уровень. Во-первых, артикуляция требует умения правильно использовать артикуляционную систему и зависит от нижних отделов постцентральной (кинестетической) теменной доли. Повреждение в этой области приводит к нарушению артикуляционных единиц, или артикулем, т. е. специфического артикуляционного паттерна, необходимого для получения звука. Больные с трудом различают близкие артикуляции и совершают значительное количество фонологических ошибок (фонологических парафазий). А.Р. Лурия описывает этот тип нарушения речи как *афферентную, или кинестети-*

ческую моторную, афазию. Синдром афферентной моторной афазии часто отождествляют с проводниковой афазией. Хорошо известно, что основная характеристика проводниковой афазии — это нарушение повторной речи; возникают трудности воспроизведения слова при повторении, при сохранности спонтанной и разговорной речи. А.Р. Лурия, однако, указывает, что дефекты повторной речи могут быть обнаружены при различных типах афазии, и эта точка зрения была позже подтверждена А. Ardila и М. Rosselli [44]. Афферентная моторная афазия обычно ассоциируется с апраксией позы и оральной апраксией и может интерпретироваться как артикуляционная речевая апраксия или просто апраксия речевых органов.

Артикуляция речи также требует умения переключаться с одного слога на другой и с одного слова на другое. Эта способность контролируется нижней премоторной областью левого полушария, которая соответствует области Брока, традиционно обозначаемой как BA44 [45]. Повреждение этой области приводит к серьезным дефектам порождения речи, характеризующимся неспособностью программировать и контролировать последовательные артикуляционные движения (кинестетическая апраксия речи) [46]. Этот тип нарушения речи был назван А.Р. Лурией *эфферентной, или кинестетической моторной, афазией*, или просто афазией Брока. Термин «кинестетическая моторная афазия» предполагает, что у пациента наблюдается кинестетическая речевая апраксия. При этом синдроме двигательный дефект часто ассоциируется с дефектом в использовании речевой грамматики, или аграмматизмом («телеграфная речь»). Люди с этой формой афазии теряют способность объединять слова в предложения в соответствии с синтаксическими правилами [47]. Иногда синтаксические проблемы могут протекать без явного дефицита артикуляции, такие случаи называются *синтаксической афазией*. Это нарушение в использовании грамматики может наблюдаться и в понимании речи [38, 48–49].

На уровне построения предложения нарушения экспрессивной речи включают в себя не только синтаксические операции, но и семантико-лексические операции поиска слов. Мы описали их дефицит выше, говоря о нарушениях речевой рецепции.

Наконец, производство речевого дискурса требует наличия намерения, идеи и плана. Эта способность связана с префронтальными областями мозга, расположенными перед областью Брока. Лурия назвал нарушение речи, наблюдаемое в случаях повреждения левой префронтальной доли, *динамической афазией*. В целом оно соответствует транскортикальной, или экстралигвиевой, моторной афазии [50]. Для нее характерны отсутствие беглости в речи (non-fluent language), хорошее понимание слов, предложений, простых текстов и хорошее повторение. Просодия, артикуляция и грамматика сохранены. Экспрессивная речь ограничена с некоторой тенденцией к эхолалиям и персеверациям; иногда наблюдаются вербальные парафазии. А.Р. Лурия предположил, что у пациентов с этим вариантом речевой патологии нарушается внутренняя репрезентация будущего высказывания; интенция не может быть преобразована во внутреннюю речевую схему, которая представляет собой основу высказываний, или нарративов [7, 51]. В табл. 2 кратко представлены рассмотренные варианты расстройств речи.

Клинико-анатомическая корреляция. В 1970-е гг. до появления компьютерной томографии (КТ), локализация

Таблица 2. *Различные уровни и операции производства речи, соответствующие им типы афазии и вовлекаемые в случае патологии области мозга*

Уровень производства речи	Речевая операция	Типы афазии	Задействованная область мозга
Артикуляция слова	Выбор артикулем Кинетическое программирование речи	Афферентная моторная Эфферентная моторная (Брока)	Постцентральная теменная Нижняя премоторная
Построение предложений	Грамматическое структурирование Выбор значений слов и форм слов	Эфферентная моторная/ синтаксическая Семантическая Акустико-мнестическая	Нижняя премоторная Височно-теменно-затылочная (зона ТРО) Средняя височная
Построение сообщения	Словесное планирование	Динамическая	Префронтальная

вызывающих афазию очагов была затруднена, исключение составляли случаи анализа результатов посмертного патологоанатомического исследования. Однако А.Р. Лурия использовал новую довольно хитроумную процедуру. Если учесть, что у его пациентов в большинстве случаев имелись пулевые ранения мозга, определить место попадания пули в череп и проведенного хирургического вмешательства было несложно. Кроме того, учитывая огромное количество пациентов с афазией после повреждений головного мозга, полученных в результате огнестрельных ранений, оказалось возможным наложить контуры ран на стандартный рисунок черепа, как это будет делаться несколько десятилетий спустя при КТ [52–54]. Используя эту процедуру, А.Р. Лурия наложил контуры ран сотен пациентов на рисунок черепа и определил конкретные области мозга, вовлеченные в различные типы афазии. Эта оригинальная процедура, как известно, продвинула вперед изучение клинических/анатомических корреляций при афазии и помогла лучше понять специфический вклад различных корковых областей в речевую систему.

Мозговая организация речи: поздние идеи (1975/1976)

Монография «Основные проблемы нейролингвистики» была издана на русском языке в 1975 г. [8] и на английском языке в 1976 г. Один из авторов настоящей статьи – Т.В. Ахутина вместе с известным лингвистом И.А. Мельчуком была редактором русского издания. Русское издание на треть короче, поскольку в нем полностью отсутствует вторая глава. Однако содержание этой главы близко к текстам статей о нейролингвистике, опубликованных А.Р. Лурией на русском и английском языках [22, 23, 55, 56].

В интерпретации афазий, осуществленной А.Р. Лурией после 1947 г., произошли некоторые изменения. Основные различия между его первоначальными и более поздними взглядами [8] заключались в пересмотре некоторых положений, что было связано с критическим анализом некоторых западных интерпретаций афазии, основанных на идеях Вернике [56]; детальным рассмотрением амнестической афазии и новыми взглядами на семантическую афазию [55]; тщательным анализом лингвистических вопросов.

Другое различие между этими монографиями состоит в том, что первая была основана на исследовании клинических случаев с огнестрельными ранениями, а вторая – на наблюдениях за проявлениями афазии, вызванной опухолью и сосудистыми заболеваниями.

Повторная ревизия представлений об афазии. В книге «Основные проблемы нейролингвистики» [8] А.Р. Лурия уделяет значительное внимание анализу классификации афазии, предложенной Вернике в XIX в., и ее дальнейшим разработкам в 1960-е и 1970-е гг., выполненным, в частности, исследовательской группой Н. Гешвинда в Бостоне (так называемая Бостонская группа исследователей афазии [57, 58]).

Вся вторая глава книги и его статьи по нейролингвистике 1973–1977 гг. посвящены анализу проводниковой афазии, транскортикальной моторной афазии и амнестической (номинативной) афазии. А.Р. Лурия показал, что проводниковая афазия не существует в чистом виде, а дефекты повторения связаны с более широкой группой нарушений. Так, он утверждал, что дефекты повторения могут быть обнаружены не только при проводниковой, но и при акустико-мнестической афазии и что следует выделить два различных подтипа проводниковой афазии. Один из них должен быть связан с афферентной (кинестетической) моторной афазией, а другой – с акустико-мнестической. Об этом он кратко писал еще в 1947 г. [7]. Примечательно, что Т. Shallice и Е.К. Warrington [59] также предложили различать классическую проводниковую афазию и ее вариант, обусловленный нарушением слухоречевой кратковременной памяти. А. Kertesz [60] ввел аналогичное различие и указал на эфферентную (теменную) форму проводниковой афазии, а также на афферентную проводниковую афазия, вызванную поражением височной доли.

Помимо этого, А.Р. Лурия представил критический анализ теоретических основ так называемой транскортикальной моторной афазии. Он подчеркнул, что его классическая интерпретация основана на упрощенном и не совсем правильном понимании функционирования речи (например, схема Лихтгейма). Далее он указал, что одной из основных классических характеристик этого типа афазии является сохранность повторной речи. Это мнение было не вполне правильным. Такие пациенты обычно могут повторять отдельные слова или простые предложения, но не серии слов или сложные предложения. А.Р. Лурия полагал, что этот синдром заслуживает гораздо большего анализа и понимания. Этот тип афазии можно рассматривать как префронтальный синдром, влияющий на языковые процессы.

Наконец, А.Р. Лурия также исследовал амнестическую (номинативную) афазию. Он провел подробный анализ процесса именования и его семантических аспектов и выделил различные формы амнестической афазии. В статье, на-

писанной после выхода книги, А.Р. Лурия приходит к выводу, что амнестическая афазия действительно существует, но на самом деле это не одна форма, а комплекс форм, которые основаны на разных факторах и приводят к развитию разных синдромов [25, 55]. Первая форма амнестической афазии возникает при поражении теменно-затылочной области на границе со зрительной корой и является результатом оптико-гностических расстройств. Вторая форма обусловлена поражением височных зон, и фактором, приводящим к нарушению поиска нужного слова, является трудность сохранения звуковой структуры слова. Третья форма наблюдается при синдроме семантической афазии «в результате патологических состояний теменно-височно-затылочной коры, при которых с разной вероятностью возникают все возможные альтернативы, и пациент испытывает трудности в выборе правильного слова» [7, 25, 55]. В 1947 г. А.Р. Лурия иначе представлял механизм нарушений называния при семантической афазии, он писал: «При теменной, семантической афазии внешне то же явление забывания названий предметов может оказаться результатом распада системы смысловых связей, который затрудняет экфорию нужных словесных обозначений» [7, с. 167].

Спорная семантическая афазия. Семантическая афазия была несколько забытой и не очень понятной формой афазии в западной афазиологии. Она не входила в классификацию афазий Вернике и производные от нее классификации и впервые была описана Г. Хэдом только в 1926 г. В XXI в. были опубликованы лишь несколько случаев семантической афазии, описанной А.Р. Лурией [42, 61–63]. В то же время название «семантическая афазия» было вновь использовано некоторыми авторами, но в несколько ином понимании по сравнению с тем, которое имели в виду Г. Хэд или А.Р. Лурия. Так, А. Kertesz соавт. [64] сообщают о пациенте, который не понимал смысла объектов при сохранении фонологии и синтаксиса. Они назвали описанный синдром семантической афазией, сходной с так называемой семантической деменцией, вариантом первичной прогрессирующей афазии [65]. В последнее время термин «семантическая афазия» аналогично используется рядом авторов [66–68].

В табл. 3 представлены различные уровни понимания речи, задействованные области мозга и типы афазии в случаях их патологии.

Лингвистический подход. С самого начала изучения афазии А.Р. Лурия проявлял глубокий интерес к лингвистике. Первоначально он следовал разделению языковых отношений F. de Saussure [69] и противопоставлял «номинативный» и «предикативный, синтагматический» аспекты речи, связывая их с функциями задней и передней областей коры

головного мозга [7]. В 1949 г. А.Р. Лурия написал работу о двух типах синтетической активности в коре головного мозга человека, в которой вслед за И.М. Сеченовым [70] выделил два вида операций мозга: синтез элементов в одновременные пространственные группы и в последовательные ряды [11]. Первый вид операций выполняется задними, а второй – передними отделами коры головного мозга.

В 1956 г. русско-американский лингвист Р. Якобсон предположил, что в основе речевых процессов лежат две операции: выбор (из ассоциативных связей – парадигмы) и комбинирование (выстраивание последовательности в синтагму) и что они по-разному нарушаются при афазии: комбинирование страдает при моторной афазии (нарушение кодирования), а выбор – при сенсорной (нарушение декодирования) [71]. В 1964 г. Р. Якобсон предложил интерпретацию шести видов афазии, выделенных А.Р. Лурией. Помимо противопоставления выбора/комбинирования и соответствующих нарушений декодирования и кодирования, он ввел два новых вида: дезинтеграцию/ограничение и сукцессивность/симультанность [72]. При обсуждении интерпретации афазий, предложенной Р. Якобсоном, ее детали подверглись критике ученицей А.Р. Лурии – Т.В. Рябовой (Ахутиной) [73]; ее мнение было очень близко к более поздней точке зрения А.Р. Лурии.

По А.Р. Лурии [8, 22], синтагматическая организация речи реализуется синтезом элементов в сукцессивные последовательные ряды, а парадигматическая организация речи осуществляется синтезом элементов в одновременные, симульные пространственные группы. А.Р. Лурия подчеркивал, что нарушение парадигматической организации может наблюдаться в разных модальностях и на разных уровнях речи, соответствующих разным подтипам афазии: артикуляционная селекция (афферентная моторная афазия), фонемная селекция (акустико-гностическая афазия), словесная селекция (акустико-мнестическая афазия) и категориальная селекция значений (семантическая афазия). Точно так же нарушение синтагматической организации может наблюдаться на разных уровнях: последовательность слогов в словах (кинестическая моторная афазия – афазия Брока), слова во фразах и предложениях (аграмматизм) и предложения в нарративах (динамическая афазия – транскортикальная моторная афазия) [8].

Фундаментальный вклад А.Р. Лурии в когнитивную нейронауку

Фундаментальное и клиническое понимание мозговой организации речи продолжало развиваться на протяжении 50 лет после публикаций А.Р. Лурии. Многие его идеи

Таблица 3. *Различные уровни и операции понимания речи, соответствующие им типы афазии и вовлекаемые в случае патологии области мозга*

Уровень восприятия речи	Типы афазии	Задействованная область мозга
Различение фонем	Сенсорная	Верхняя височная извилина
Восприятие образа слова	Акустико-мнестическая	Средняя височная извилина
Понимание значения: референтного категориального	Акустико-мнестическая Амнестическая (оптико-мнестическая)	Средняя височная извилина Теменно-затылочная область
Понимание обратимых предложений	Семантическая	Теменно-височно-затылочная область (зона ТРО)

были поддержаны и развиты, некоторые другие — забыты или остаются спорными.

Идея о том, что язык и вообще психологические процессы представляют собой функциональные системы мозга, была интегрирована в современную когнитивную нейронауку. Сегодня она рассматривается как общепринятое положение, а не как авторское мнение. В современных исследованиях мозга подчеркивается, что когнитивные процессы поддерживаются системами мозга, или мозговыми сетями [74–76].

Точка зрения А.Р. Лурии, что дефекты понимания речи в случаях повреждения задних отделов левого полушария проявляются в виде нарушения распознавания фонем, дефектов вербальной памяти и расстройств поиска в семантической сети, представляет собой своего рода базовое современное знание об афазии [77]. Кроме того, его интерпретация динамической афазии как нарушения планирования экспрессивной речи и, следовательно, близкого к префронтальному синдрому нарушения управляющих функций, влияющего на речевую активность, была поддержана разными авторами [78–80]. В то же время его представления о других синдромах афазии остаются полемичными. Например, как можно интерпретировать дефекты повторения при проводниковой афазии? Должны ли они пониматься как артикуляторная идеомоторная апраксия или как синдром нарушения связей мозга — дисконнекционный синдром (disconnection syndrome)? Это по-прежнему спорный вопрос [81, 82]. Тем не менее некоторые взгляды А.Р. Лурии на афазии, по-видимому, вернулись; например, недавно были опубликованы статьи, в которых вновь была использована идея семантической афазии [62], которая исчезла из запад-

ной афазиологии на очень долгое время. В целом интерпретация А.Р. Лурии мозговой организации речи, т. е. специфического вклада различных областей мозга в речевую систему, продолжает широко использоваться, а его значительный вклад в нейролингвистику общепризнан [83].

Попытка развить предложенную А.Р. Лурией классификацию афазии была предпринята А. Ardila [84], который использовал различие между парадигматическими и синтагматическими речевыми нарушениями (задние лексико-семантические нарушения и передние синтагматические дефициты). Систематизированное и обновленное изложение классификации афазии А.Р. Лурии, ее теоретической основы, а также последние данные российских афазиологов о формах афазии представлены Т.В. Ахутиной [38]. Эта статья является логическим продолжением одобренной А.Р. Лурией статьи об использовании его классификации афазии для построения модели порождения речи [73].

А.Р. Лурия — не только один из самых влиятельных психологов XX в., но и ключевой автор в когнитивной нейробиологии XXI в. Его общетеоретическое положение о том, что психологические процессы представляют собой функциональные системы, в настоящее время используется в когнитивной нейронауке. Хотя термин «функциональная система» встречается нечасто, тем не менее употребляются его производные, такие как «мозговая система» [85–87], «мозговая сеть» [88, 89] и др. Это необязательно означает, что данные положения были заимствованы у А.Р. Лурии. Это просто подтверждает, что теоретическая интерпретация А.Р. Лурии соотношения между мозгом и психикой оказалась общепринятой в свете знаний XXI в.

ЛИТЕРАТУРА

- Haggblom SJ, Warnick JE, Jones VK, et al. The 100 most eminent psychologists of the 20th century. *Review of General Psychology*. 2002; 6(2):139–152. doi: 10.1037/1089-2680.6.2.139
- Goldberg E. Contemporary neuropsychology and the legacy of Luria. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1990.
- Goldberg E. The New Executive Brain: Frontal Lobes in a Complex World Revised and Expanded Edition. Oxford University Press; 2009.
- Vocate D. The theory of A.R. Luria: Functions of Spoken Language in the Development of Higher Mental Processes. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associate Publishers; 1987.
- Christensen AL, Goldberg E, Bougakov D, editors. Luria's Legacy in the 21st Century. Oxford University Press; 2009. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195176704.001.0001>
- Хомская ЕД. Александр Романович Лурия: научная биография. Москва: Воениздат; 1992. [Khomskaya ED. *Aleksandr Romanovich Luriya: nauchnaya biografiya* [Alexander Romanovich Luria: a scientific biography]. Moscow: Voenizdat; 1992].
- Лурия АР. Травматическая афазия. Клиника, семиотика, восстановительная терапия. Москва: Издательство АМН СССР; 1947. [Luriya AR. *Travmaticheskaya afaziya. Klinika, semiotika, vosstanovitel'naya terapiya* [Traumatic aphasia. Clinic, semiotics, restorative therapy]. Moscow: Izdatel'stvo AMN SSSR; 1947].
- Лурия АР. Основные проблемы нейролингвистики. Москва: Издательство МГУ; 1975. [Luriya AR. *Osnovnye problemy neuro-lingvistiki* [Main problems of neuro-linguistics]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1975].
- Лурия АР. Восстановление функций мозга после военной травмы. Москва: Издательство АМН СССР; 1948. [Luriya AR. *Vosstanovlenie funktsii mozga posle voennoi travmy* [Restoration of brain functions after war injuries]. Moscow: Izdatel'stvo AMN SSSR; 1948].
- Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Издательство МГУ; 1969. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions of a person and their disorders in local brain lesions]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1969].
- Лурия АР. Мозг человека и психические процессы. Т. 1. Москва: Издательство АПН РСФСР; 1963. [Luriya AR. *Mozg cheloveka i psikhicheskie protsessy* [Human brain and mental processes]. Vol. 1. Moscow: Izdatel'stvo APN RSFSR; 1963].
- Luria AR. The Working Brain. An Introduction to Neuropsychology. London: Penguin books; 1973.
- Лурия АР. Об историческом развитии познавательных процессов: эксперимен-
- тально-психологическое исследование. Москва: Наука; 1974. [Luriya AR. *Ob istoricheskom razvitiit poznavatel'nykh protsessov: Eksperimental'no-psikhologicheskoe issledovanie* [On the historical development of cognitive processes: an experimental psychological study]. Moscow: Nauka; 1974].
- Лурия АР, Хомская ЕД, редакторы. Лобные доли и регуляция психических процессов. Нейропсихологические исследования. Москва: Издательство МГУ; 1966. [Luriya AR, Khomskaya ED, redaktory. *Lobnye doli i regulyatsiya psikhicheskikh protsessov. Neiropsikhologicheskie issledovaniya* [Frontal lobes and regulation of mental processes. Neuropsychological research]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1966].
- Ахутина ТВ, Агрис АР. Ранние этапы исследования семантической афазии в работах А.Р. Лурии. Вопросы психолингвистики. 2018;(1):14-27. [Akhutina TV, Agris AR. Early stages of semantic aphasia research in the works of A. R. Luria. *Voprosy psikholingvistiki*. 2018; (1):14-27. (In Russ.)].
- Cole M, Levitin K, Luria A. The Autobiography of Alexander Luria. A dialogue with The Making of Mind. Mahwah: Lawrence Earlbaum; 2006.
- Luria AR. Brain disorders and language analysis. *Language and Speech*. 1958;1(1):14-34. doi: 10.1177/002383095800100103

18. Luria AR. Factors and forms of aphasia. In: de Reuck AVS, O'Connor M, editors. Disorders of language. Wiley; 1964. P. 143-61.
19. Luria AR. Problems and facts of neurolinguistics. In: To Honor Roman Jakobson, Essays on the occasion of his seventieth birthday. The Hague: Mouton; 1967. P. 1213-27.
20. Luria AR. Aphasia reconsidered. *Cortex*. 1972 Mar;8(1):34-40. doi: 10.1016/S0010-9452(72)80025-X
21. Luria AR. Towards the mechanisms of naming disturbance. *Neuropsychologia*. 1973 Oct;11(4):417-21. doi: 10.1016/0028-3932(73)90028-6
22. Лурия АР. О двух основных классах афазических нарушений речи. В кн.: Цветкова ЛС, редактор. Проблемы афазии и восстановительного обучения. Москва: Издательство МГУ; 1975. С. 5-15. [Luriya AR. On two main classes of aphasic speech disorders. In: Tsvetkova LS, editor. *Problemy afazii i vosstanovitel'nogo obucheniya* [Problems of aphasia and restorative learning]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1975. P. 5-15].
23. Лурия АР. Язык и мозг. Вопросы психологии. 1974;(1):49-60. [Luriya AR. Language and brain. *Voprosy psikhologii*. 1974;(1):49-60. (In Russ.)].
24. Luria AR. Basic problems of language in the light of psychology and neurolinguistics. In: Lenneberg EH, Lenneberg E, editors. Foundations of Language Development. Vol. 2. New York: Academic Press; 1975. P. 49-73.
25. Luria AR. A modern approach to the basis forms of aphasic disorders. *Neurolinguistics*. 1977;(6):67-83.
26. Luria AR, Hutton JT. A modern assessment of the basic forms of aphasia. *Brain Lang*. 1977 Apr;4(2):129-51. doi: 10.1016/0093-934X(77)90012-8
27. Luria AR, Tsvetkova LS. The mechanism of 'dynamic aphasia'. Foundations of Language. 1968 Aug;4(3):296-307.
28. Lenneberg EH, Lenneberg E, editors. Foundations of language development: a multidisciplinary approach. Vol. 1. New York: Academic Press; 2014.
29. Barsalou LW. Grounded cognition. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:617-45. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093639
30. Glenberg AM, Gallese V. Action-based language: A theory of language acquisition, comprehension, and production. *Cortex*. 2012 Jul;48(7):905-22. doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.010. Epub 2011 Apr 27.
31. Pulvermüller F, Fadiga L. Active perception: Sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nat Rev Neurosci*. 2010 May;11(5):351-60. doi: 10.1038/nrn2811. Epub 2010 Apr 9.
32. Korkmaz B, Njikiktjen Ch, Verschoor CA. Children's social relatedness: An embodied brain process. Amsterdam: Suyi Publications; 2013.
33. Выготский ЛС. О психологических системах. Т. 1. Москва: Педагогика; 1984. С. 109-31. [Vygotskii LS. *O psikhologicheskikh sistemakh* [About psychological systems]. Vol. 1. Moscow: Pedagogika; 1984. P. 109-31].
34. Выготский ЛС. Мышление и речь. Москва-Ленинград: Соцэкгиз; 1934. [Vygotskii LS. *Myshlenie i rech'* [Thinking and speech]. Moscow-Leningrad: Sotsekgiz; 1934].
35. Luria AR. L.S. Vygotsky and the problem of localization of functions. *Neuropsychologia*. 1965; (3):387-392. doi: 10.1016/0028-3932(65)90012-6
36. Ахутина ТВ. Понятие «фактор» в работах А.Р. Лурия (комментарий к статье Микадзе Ю.В. и Скворцова А.А.). Вестник МГУ. 2007; (2):109-10. [Akhutina TV. The concept of «factor» in the works of A.R. Luria (comment to the article by Mikadze Yu.V. and Skvortsov A.A.). *Vestnik MGU*. 2007; (2): 109-10. (In Russ.)].
37. Mikadze YV, Ardila A, Akhutina TV. A.R. Luria's Approach to Neuropsychological Assessment and Rehabilitation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2019 Aug 28;34(6):795-802. doi: 10.1093/arclin/acy095.
38. Akhutina TV. Luria's classification of aphasias and its theoretical basis. *Aphasiology*. 2016;30(8):1-20. doi: 10.1080/02687038.2015.1070950
39. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb Cortex*. 2000 May;10(5):512-28. doi: 10.1093/cercor/10.5.512
40. Ardila A, Saffran EM. Wernicke's area. Reference module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Encyclopedia of the Human Brain. Volume 4. Elsevier; 2017.
41. Acheson DJ, Hagoort P. Stimulating the brain's language network: syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *J Cogn Neurosci*. 2013 Oct;25(10):1664-77. doi: 10.1162/jocn_a_00430. Epub 2013 Jun 14.
42. Ахутина ТВ. Нейролингвистический анализ лексики, семантики и прагматики. Москва: Языки славянской культуры; 2014. [Akhutina TV. *Neirolingvisticheskii analiz leksiki, semantiki i pragmatiki* [Neuro-linguistic analysis of vocabulary, semantics, and pragmatics]. Moscow: *Yazyki slavyanskoi kul'tury*; 2014].
43. Head H. Aphasia and kindred disorders of speech. London: Cambridge University Press; 1926.
44. Ardila A, Rosselli M. Repetition in aphasia. *J Psycholinguist Res*. 1992 Nov;21(6):473-84.
45. Dronkers NF, Shapiro JK, Redfern B, et al. The role of Broca's area in Broca's aphasia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992;(14): 52-53.
46. Mohr JP, Pessin MS, Finkelstein S, et al. Broca aphasia: Pathological and clinical. *Neurology*. 1978 Apr;28(4):311-24.
47. Caplan D. Why is Broca's Area Involved in Syntax? *Cortex*. 2006 May;42(4):469-71.
48. Ахутина ТВ. Порождение речи. Нейролингвистический анализ синтаксиса. 4-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2012. [Akhutina TV. *Porozhdenie rechi*. *Neirolingvisticheskii analiz sintaksisa* [Neuro-linguistic analysis of syntax]. 4th ed. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2012].
49. Akhutina TV. Is agrammatism an anomaly? *Journal of Russian and East European Psychology*. 2003;41(3/4):75-95. doi: 10.2753/RPO1061-040541030475
50. Berthier ML. Transcortical Aphasias. London: Psychology Press; 2000.
51. Ахутина ТВ. Нейропсихологический анализ динамической афазии. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2002. [Akhutina TV. *Neiropsikhologicheskii analiz dinamicheskoi afazii* [Neuropsychological analysis of dynamic aphasia]. 2nd ed. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2002].
52. Ardila A, Rosselli M, Pinzon O. Alexia and agraphia in Spanish speakers. In: Brain organization of language and cognitive processes. New York: Springer; 1989. P. 147-175.
53. Damasio H, Damasio AR. Lesion analysis in neuropsychology. Oxford University Press; 1989.
54. Kertesz A. Localization in neuropsychology. New York: Academic Press; 1983.
55. Лурия АР. К пересмотру учения об амнестической афазии. В кн.: Цветкова ЛС, редактор. Проблемы афазии и восстановительного обучения. Москва: Издательство МГУ; 1975. С. 16-23. [Luriya AR. Revision of the doctrine of amnesic aphasia. In: Tsvetkova LS, editor. *Problemy afazii i vosstanovitel'nogo obucheniya* [Problems of aphasia and restorative learning]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1975. P. 16-23].
56. Лурия АР. Современный подход к афазии Вернике (столетний путь «афазического симптомокомплекса»). В кн.: Цветкова ЛС, редактор. Проблемы афазии и восстановительного обучения. Москва: Издательство МГУ; 1979. С. 6-14. [Luriya AR. Modern approach to Wernicke's aphasia (the centenary path of the «aphasic symptom complex»). In: Tsvetkova LS, editor. *Problemy afazii i vosstanovitel'nogo obucheniya* [Problems of aphasia and restorative learning]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1979. P. 6-14].
57. Benson DF, Geschwind N. Aphasia and related cortical disturbances. In: Baker AB, Baker LH, editors. *Clinical neurology*. New York: Harper and Row; 1971.
58. Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. Lea & Febiger; 1972.
59. Shallice T, Warrington EK. Auditory-verbal short-term memory impairment and conduction aphasia. *Brain Lang*. 1977 Oct;4(4):479-91. doi: 10.1016/0093-934X(77)90040-2
60. Kertesz A. Aphasia. In: Frederiks JA, editor. Handbook of clinical neurology. Vol. 45: Clinical neuropsychology. Amsterdam: Elsevier; 1985.
61. Ardila A, Concha M, Rosselli M. Angular gyrus syndrome revisited: Acalculia, finger agnosia, right-left disorientation and semantic aphasia. *Aphasiology*. 2000;14(7):743-54. doi:10.1080/026870300410964
62. Dragoy O, Akinina Y, Dronkers N. Toward a functional neuroanatomy of semantic aphasia: A history and ten new cases. *Cortex*. 2017 Dec; 97:164-182. doi: 10.1016/j.cortex.2016.09.012. Epub 2016 Oct 6.

63. Solovieva Y, Chavez-Oliveros M, Quintanar-Rojas L. Alteraciones de la actividad intelectual en pacientes con afasia semántica. *Revista Espanola de Neuropsicología*. 2001;3(4): 12-33.
64. Kertesz A, Davidson W, McCabe P. Primary progressive semantic aphasia: A case study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1998;4(04):388-98. doi: 10.1017/S1355617798003889
65. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et al. Semantic dementia. *Brain*. 1992 Dec;115 (Pt 6):1783-806.
66. Corbett F, Jefferies E, Ehsan S, et al. Different impairments of semantic cognition in semantic dementia and semantic aphasia: evidence from the non-verbal domain. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2593-608. doi: 10.1093/brain/awp146. Epub 2009 Jun 8.
67. Jefferies E, Lambon Ralph MA. Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*. 2006 Aug;129(Pt 8):2132-47. Epub 2006 Jun 30.
68. Noonan KA, Jefferies E, Corbett F, Lambon Ralph MA. Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: Evidence for the roles of prefrontal and temporo-parietal cortices. *J Cogn Neurosci*. 2010 Jul;22(7):1597-613. doi: 10.1162/jocn.2009.21289.
69. De Saussure F. Cours de linguistique generale. Paris: Masson;1922.
70. Сеченов ИМ. Элементы мысли. 1878. [Sechenov IM. *Elementy mysli* [Elements of thought]. 1878].
71. Jakobson R, Halle M. Fundamentals of language. Mouton & Co; 1956.
72. Jakobson R. Toward a linguistic typology of aphasic impairments. In: de Reuck AVS, O'Connor M, editors. *Disorders of language*. New York: Little & Brown;1964.
73. Рябова ТВ. Механизм порождения речи по данным афазии. В кн.: Леонтьев АА, Рябова ТВ, редакторы. Вопросы порождения речи и обучения языку. Москва: Издательство МГУ;1967. С. 67-94. [Ryabova TV. The mechanism of speech generation according to aphasiology. In: Leont'ev AA, Ryabova TV, editors. *Voprosy porozhdeniya rechi i obucheniya yazyku* [Issues of speech generation and language learning]. Moscow: Izdatel'stvo MGU;1967. P. 67-94].
74. Ardila A, Bernal, B, Rosselli M. How localized are language brain areas? A review of Brodmann areas involvement in oral language. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016 Feb;31(1):112-22. doi: 10.1093/arclin/acv081. Epub 2015 Dec 12.
75. Gray JA. Brain systems that mediate both emotion and cognition. *Cognition & Emotion*. 1990;4(3):269-88. doi: 10.1080/02699939008410799
76. Pulvermüller F. The neuroscience of language: On brain circuits of words and serial order. Cambridge University Press; 2002.
77. Papathanasiou I, Coppens P, Potagas C. Aphasia and related neurogenic communication disorders. Jones & Bartlett Publishers; 2016.
78. Costello AL, Warrington EK. Dynamic aphasia: the selective impairment of verbal planning. *Cortex*. 1989 Mar;25(1):103-14. doi: 10.1016/S0010-9452(89)80010-3
79. Alexander MP. Impairments of procedures for implementing complex language are due to disruption of frontal attention processes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Mar;12(2):236-47. doi: 10.1017/S1355617706060309
80. Bormann T, Wallesch CW, Blanken G. Verbal planning in a case of 'Dynamic Aphasia': An impairment at the level of macroplanning. *Neurocase*. 2008;14(5):431-50. doi: 10.1080/13554790802459478. Epub 2008 Oct 14.
81. Ardila A. A review of conduction aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Nov;10(6):499-503. doi: 10.1007/s11910-010-0142-2.
82. Raymer AM, Gonzalez-Rothi L. The Oxford Handbook of Aphasia and Language Disorders. New York: Oxford University Press; 2017.
83. Dronkers NF, Ivanova MV, Baldo JV. What Do Language Disorders Reveal about Brain-Language Relationships? From Classic Models to Network Approaches. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017 Oct;23(9-10):741-754. doi: 10.1017/S1355617717001126.
84. Ardila A. A proposed reinterpretation and reclassification of aphasia syndromes. *Aphasiology*. 2010;24(3):363-94. doi: 10.1080/02687030802553704
85. Goldstein S, Naglieri JA, Princiotta D, et al. Introduction: A history of executive functioning as a theoretical and clinical construct. In: Goldstein S, Naglieri JA, editors. *Handbook of executive functioning*. New York: Springer; 2014.
86. Kumar S, Joseph S, Gander PE, et al. A brain system for auditory working memory. *J Neurosci*. 2016 Apr 20;36(16):4492-505. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4341-14.2016.
87. Peer M, Lyon R, Arzy S. Orientation and disorientation: Lessons from patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:149-57. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.09.055. Epub 2014 Oct 27.
88. Sporns O, Betzel RE. Modular Brain Networks. *Annu Rev Psychol*. 2016;67:613-40. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033634. Epub 2015 Sep 21.
89. Mattis P, Julien M, Matthijs D, et al. Convolutional Patch Representations for Image Retrieval: An Unsupervised Approach. *Int J Comput Vis*. 2017;121:149. doi: 10.1007/s11263-016-0924-3

Поступила 20.12.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом

Мехряков С.А.¹, Кулеш А.А.^{1,2}, Покаленко Е.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Куликова С.П.³, Дробаха В.Е.^{1,2}, Шестаков В.В.², Каракулова Ю.В.²

¹ГАОУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

¹614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2; ³101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Открытое овальное окно (ООО) является важной причиной эмболического криптогенного инсульта (ЭКИ) у молодых пациентов. Главным механизмом при этом служит парадоксальная эмболия (ПЭ), в основе которой лежит праволевый шунт (ПЛ-шунт).

Цель исследования – сравнительная характеристика пациентов, перенесших ЭКИ, с наличием и отсутствием ПЛ-шунта по данным транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой (ТКДГ-ПП).

Пациенты и методы. У 40 пациентов с эмболическим криптогенным острым нарушением мозгового кровообращения проводился поиск ПЛ-шунта с помощью ТКДГ-ПП с последующей чреспищеводной эхокардиографией (ЧПЭхоКГ). Дополнительно вычисляли индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Поражение головного мозга проанализировано методом вероятностного картирования очагов по данным магнитно-резонансной томографии.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных пациентов составил 51,5 года (39,5–60,0), из них было 22 женщины и 18 мужчин. ПЛ-шунт обнаружен у 60,0% (n=24) пациентов с криптогенной эмболией, преимущественно 2-й и 3-й степени выраженности (41,0 и 35,0%). ООО (размером от 1,0 до 5,5 мм) визуализировано при ЧПЭхоКГ у 40% (n=16) больных, аневризма межпредсердной перегородки – у 3 (7,5%). У 5 пациентов с положительными результатами ТКДГ-ПП ООО не выявлено, что может свидетельствовать либо о наличии пульмонального шунта, либо о ложноотрицательном результате ЧПЭхоКГ. Пациенты с ПЛ-шунтом по сравнению с больными без ПЛ-шунта характеризовались меньшими значениями ИОЛП – 23,9 против 26,5 мл/м² (p=0,016). Данный факт может дополнительно подтверждать причинную роль ООО в развитии инсульта, тогда как в подгруппе без ПЛ-шунта более высокое значение ИОЛП должно настораживать в отношении наличия предсердной кардиопатии и инициировать соответствующий диагностический поиск скрытой ФП. В зависимости от наличия или отсутствия ПЛ-шунта группы достоверно не различались по полу, возрасту и клиническим характеристикам инсульта. У пациентов с ООО очаг поражения наиболее часто локализовался в бассейне средней мозговой артерии (35,3%), в мозжечке (23,5%) и в области задней мозговой артерии (17,6%). У 5 (29,0%) пациентов выявлено несколько очагов острого инфаркта. Отмечена тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга и специфической их локализации в вертебробазиллярном бассейне при ПЭ, что определило высокую встречаемость (35,3%) атаксии в дебюте заболевания.

Заключение. ПЭ служит причиной ЭКИ в 60,0% случаев. Отличительной чертой пациентов с наличием ПЛ-шунта являются меньший ИОЛП и тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга при их специфической локализации в вертебробазиллярном бассейне.

Ключевые слова: парадоксальная эмболия; открытое овальное окно; криптогенный инсульт.

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

Для ссылки: Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):13–21.

The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke

Mekhryakov S.A.¹, Kulesh A.A.^{1,2}, Pokalenko E.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Kulikova S.P.³, Drobakha V.E.^{1,2}, Shestakov V.V.², Karakulova Yu.V.²

¹City Clinical Hospital Four, Perm, Russia; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ³Higher School of Economics, Moscow, Russia

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107; ³20, Myasnitskaya St., Moscow 101000

Patent foramen ovale (PFO) is an important cause of embolic cryptogenic stroke (ECS) in young patients. The main mechanism in this case is paradoxical embolism (PE), the basis for which is a right-to-left (R-L) shunt.

Objective: to comparatively characterize patients who have undergone ECS, with and without an R-L shunt, as evidenced by transcranial Doppler with the bubble test (TCD-BT).

Patients and methods. In 40 patients with acute ECS, an R-L shunt was sought using TCD-BT, followed by transesophageal echocardiography (TEE). The left atrial volume index (LAVI) was additionally calculated. Brain damage was analyzed by probabilistic mapping of foci according to magnetic resonance imaging.

Results and discussion. The mean age of the examined patients was 51.5 (39.5–60.0) years; of them there were 22 women and 18 men. An R-L shunt was detected in 24 (60.0%) of patients with cryptogenic embolism that was mainly grades 2 and 3 (41.0 and 35.0%). TEE could visualize PFO (1.0 to 5.5 mm in size) in 16 (40%) patients and atrial septal aneurysm in 3 (7.5%). PFO was not found in 5 patients with positive

results of TCD-BT, which may suggest that there is either a pulmonary shunt or a false-negative TEE. The patients with an R-L shunt versus those without an R-L-shunt showed lower LAVIs (23.9 and 26.5 mL/m²) ($p=0.016$). This fact may additionally confirm the causative role of PFO in the development of stroke, whereas higher LAVIs in the non R-L shunt subgroup should alert to the presence of atrial cardiopathy and initiate an appropriate diagnostic search for latent atrial fibrillation. According to the presence or absence of an R-L shunt, the groups did not significantly differ in gender, age, and clinical characteristics of the stroke. In patients with PFO, a lesion focus was most commonly localized in the middle cerebral artery bed (35.3%), cerebellum (23.5%), and posterior cerebral artery (17.6%). Five (29.0%) patients were ascertained to have several foci of acute stroke. There was a trend towards the larger size of cerebral infarction foci and their specific localization in the vertebrobasilar bed in PE, which determined the high (35.3%) incidence of ataxia with the onset of the disease.

Conclusion. PE causes ECS in 60.0% of cases. The distinctive feature of patients with an R-L shunt is lower LAVIs and a trend towards the larger size of cerebral infarction foci and their specific localization in the vertebrobasilar bed.

Keywords: paradoxical embolism; patent foramen ovale; cryptogenic stroke.

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

For reference: Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21

Криптогенный инсульт (КИ) имеет место у трети больных с ишемическим инсультом [1, 2]. После исключения при рутинном обследовании кардиоэмболии из больших источников, болезни крупных и мелких артерий расширенный протокол диагностики позволяет определить такие причины мозговой катастрофы, как нестенозирующий атеросклероз, диссекция, атерома дуги аорты, кардиоэмболия из источников среднего риска, открытое овальное окно (ООО) и гиперкоагуляционный статус [2, 3]. Определение механизма КИ необходимо для подбора эффективной вторичной профилактики, возможности которой при индивидуализированном подходе значительно расширяются благодаря внедрению в рутинную практику прямых оральных антикоагулянтов, новых антиагрегантов и методов эндоваскулярного лечения. В клинических исследованиях и рутинной практике (в меньшей степени) используется концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS) [4], которая в настоящее время подвергается активному переосмыслению из-за нейтральных результатов, полученных в основанных на этой концепции исследованиях NAVIGATE-ESUS [5] и RESPECT-ESUS [6].

ООО – значимая причина ESUS у молодых пациентов [7]. Так, ООО наблюдается у 50–60% больных с КИ молодого и среднего возраста, и вероятность выявления этой аномалии у них в 3 раза выше, чем у пациентов с установленной причиной инсульта [8]. При этом точная доля ООО-ассоциированных КИ остается неизвестной, что связано с особенностями применяемых методов и алгоритмов диагностики КИ [9]. Основным механизмом ООО-ассоциированного ишемического инсульта (ИИ) служит парадоксальная эмболия (ПЭ), в основе которой лежит праволевый шунт (ПЛ-шунт) – сброс крови справа налево, обусловленный ООО [10, 11].

ООО может быть выявлено с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и транскраниальной доплерографии (ТКДГ). ТКДГ позволяет определять до 10% ООО, упущенных при проведении ЧПЭхоКГ, и характеризуется 97% чувствительностью и 93% специфичностью [12–14]. При ТКДГ возможно оценить функциональное значение ПЛ-шунта путем проведения пузырьковой пробы (ПП) – ТКДГ-ПП. Согласно положению по ведению пациентов с ООО Европейской кардиологической ассоциации

2019 г., ТКДГ-ПП обладает большей чувствительностью по сравнению с контрастной ТТЭхоКГ в качестве диагностической методики выбора при определении ПЛ-шунта [15].

Несмотря на актуальность проблемы, в отечественной литературе мы встретили лишь несколько исследований, посвященных ООО при КИ. В 2008 г. З.А. Суслина и соавт. [16], обследовав 84 пациента с ИИ, пришли к заключению, что при уточненных подтипах инсульта в большинстве наблюдений (64%) имеются условия для ПЭ в виде ООО и легочного шунта (51 и 13% больных соответственно), при этом ООО характеризуется рядом анатомических и функциональных особенностей. Авторы также установили, что готовность к ПЭ определяется у 94% пациентов с КИ, обусловлена в основном ООО (у 88%) и зачастую является единственной причиной инсульта. В исследовании М.В. Глебова [17] показано, что комбинация ООО >3 мм с более выраженным шунтом, выявленная методом контрастной ТКДГ, имеет самостоятельное патогенетическое значение в развитии ИИ. В связи с появлением новых возможностей вторичной профилактики у пациентов с ИИ на фоне ООО (эндоваскулярная окклюзия) представляется актуальной оптимизация подходов к диагностике данной патологии в условиях сосудистых отделений.

Цель исследования – сравнительная характеристика пациентов, перенесших эмболический КИ (ЭКИ), с наличием и отсутствием ПЛ-шунта по данным ТКДГ-ПП.

Пациенты и методы. Обследовано 40 пациентов с эмболическим криптогенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение регионального сосудистого центра Городской клинической больницы №4 г. Перми. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет; наличие ЭКИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [4] и проведение пациентам за время госпитализации ЧПЭхоКГ и/или ТКДГ-ПП. *В исследование не включали* пациентов старше 75 лет; пациентов с результатом модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) до поступления >3 баллов; пациентов с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией), соматическими заболеваниями, определяющими общее состояние; пациентов с осложнениями инсульта; пациентов с установленной причиной инсульта.

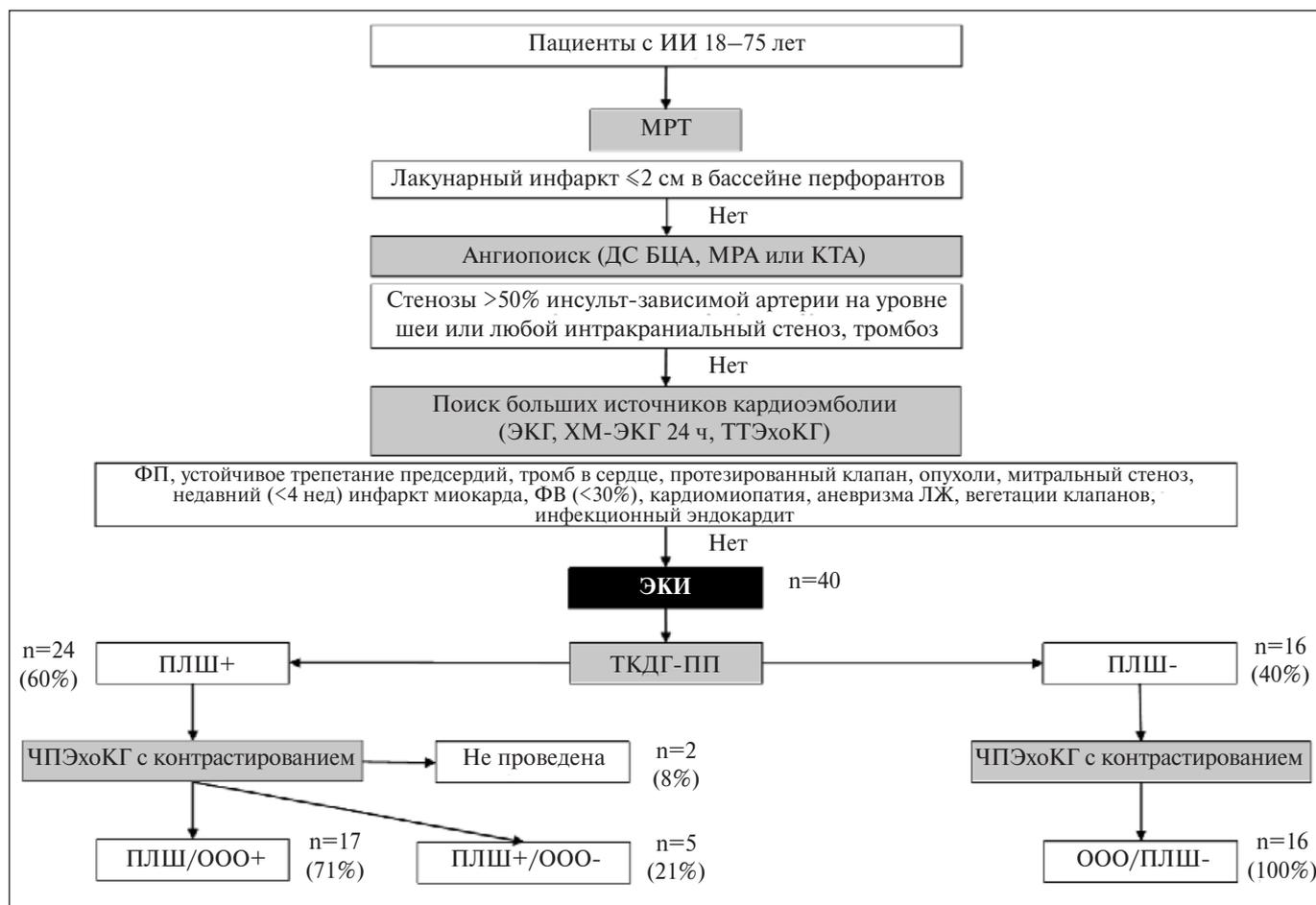


Рис. 1. Дизайн исследования. ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; МРА – магнитно-резонансная ангиография; КТА – компьютерная томографическая ангиография; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ПЛШ – ПЛ-шунт

Всем пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причин ОНМК, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, ТТЭхоКГ, электрокардиографию (ЭКГ) и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

В результате обследования у 32 (80,0%) больных диагностирован ИИ, у 8 (20,0%) – ТИА. Средний результат NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении составил 2,0 балла. При этом малый инсульт наблюдался в 60,0% случаев, инсульт средней степени тяжести – в 37,5% и тяжелый инсульт – в 2,5%. У каждого 4-го пациента ОНМК развилось при пробуждении, у каждого 10-го в дебюте заболевания имел место аналог маневра Вальсальвы (физическая нагрузка). По клиническим и/или нейровизуализационным данным в 27,5% случаев ОНМК возникло в каротидном бассейне, в 27,5% – в вертебробазиллярном и в 25,0% отмечено сочетанное поражение артериальных бассейнов.

УЗИ выполняли на аппарате PHILIPS CX50. На первом этапе поиска ПЛ-шунта проведена ТКДГ-ПП. Для контрастирования использовали 9 мл 0,9% физиологического раствора с добавлением с 1 мл 3% перекиси водорода [18]. При ТКДГ использовали транстемпоральный доступ с ло-

кацией кровотока по средней мозговой артерии (СМА). При непроницаемости темпорального окна применяли субокципитальный доступ [19]. Введение контрастного вещества сопровождалось выполнением пробы Вальсальвы. Проводили градацию объема шунта на основании данных ТКДГ по пяти степеням [20]: 0-я степень – отсутствие транзиторных эксигналов высокой интенсивности (high intensity transient signals, HITS); 1-я степень – 1–10 HITS; 2-я степень – 11–25 HITS; 3-я степень – >25 (эффект «душа») и 4-я степень – «занавес».

Метод ТТЭхоКГ не включали в алгоритм поиска ПЛ-шунта, так как он имеет низкую чувствительность по сравнению с ТКДГ-ПП (45,1 против 96,1%) [13].

На втором этапе диагностики ПЛ-шунта пациентам с положительным результатом ТКДГ-ПП проводили ЧПЭхоКГ на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7, для повышения диагностической значимости также применяли контрастирование. Выполнение пробы Вальсальвы при ЧПЭхоКГ затруднительно, поэтому в качестве альтернативной методики использовали непродолжительное (от 10 до 20 с) давление на брюшную стенку. Пробу расценивали как положительную, если регистрировался хотя бы один микропузырек в полости левого предсердия в течение первых трех кардиоциклов.

Дополнительно у всех пациентов вычисляли индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Для этого сначала измеряли объем левого предсердия биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы желудочков. Затем объем индексировали в соответствии с площадью поверхности тела пациента. За норму принимали значения ИОЛП, не превышающие 34 мл/м² [21, 22].

Построение вероятностных карт локализации очагов выполняли вручную и посрезово с использованием программы Anatomist на T2-FLAIR-изображениях и диффузионно-взвешенных изображениях. Разметка проводилась для каждого пациента тремя исследователями. После осуществления разметки индивидуальные T2-FLAIR-изображения регистрировались с помощью аффинного преобразования, максимизирующего взаимную информацию между изображениями со стандартным MNI152 T1-шаблоном, в программе BrainVISA. Вычисленное преобразование применялось к размеченным очагам. После преобразования к MNI-пространству размеченные области были объединены в одно изображение и наложены на MNI152 T1-шаблон, при этом интенсивность цвета кодировала число пациентов, у которых данный воксел был отнесен к области поражения.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал.

Результаты. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

При ТКДГ-ПП ПЛ-шунт обнаружен у 24 пациентов: у 17 из них ЧПЭхоКГ подтвердила наличие ОО, тогда как у 5 ОО не идентифицировано. Еще 2 больным исследование не удалось провести ввиду наличия противопоказаний (дивертикулы и варикозное расширение вен пищевода). Отрицательный результат ТКДГ-ПП у 16 пациентов в 100% случаев подтвержден данными ЧПЭхоКГ (см. рис. 1). Далее выполнена сравнительная оценка пациентов в зависимости от наличия ПЛ-шунта (табл. 2).

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ЭКИ (n=40)*

Показатель	Значение
Данные анамнеза	
Возраст, годы	51,5 (39,5–60,0) [21–72]
Женщины/мужчины, n (%)	22 (55)/18 (45)
MRS до поступления >1 балла, n (%)	3 (7,5)
ИМТ, кг/м ²	25,9 (23,1–29,4)
Курение, n (%)	8 (20,0)
Инсульт у близких родственников, n (%)	7 (17,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (25,0)
ИБС, n (%)	2 (5,0)
Гипертоническая болезнь, n (%)	28 (70,0)
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5)
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	9 (23,7)
Мигрень, n (%)	2 (5,0)
Клиническая характеристика ОНМК	
Острый ИИ, n (%)	32 (80,0)
ТИА, n (%)	8 (20,0)
NIHSS при поступлении, n (%):	
0–4 балла	24 (60,0)
5–14 баллов	15 (37,5)
>15 баллов	1 (2,5)
ОНМК, n (%):	
после пробуждения	10 (25,0)
после маневра Вальсальвы	4 (10,0)
Характеристики очага инфаркта	
ЛСМА, n (%)	7 (17,5)
ПСМА, n (%)	4 (10,0)
ВББ (кроме ЗМА), n (%)	6 (15,0)
ЗМА, n (%)	5 (12,5)
Несколько бассейнов, n (%)	10 (25,0)
Отсутствие очага на МРТ/КТ, n (%)	8 (20,0)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЛСМА – левая средняя мозговая артерия; ПСМА – правая средняя мозговая артерия; ВББ – вертебробазилярный бассейн; ЗМА – задняя мозговая артерия; КТ – компьютерная томограмма.

Статистически значимых различий клинических характеристик между группами в зависимости от наличия или отсутствия ПЛ-шунта нами не выявлено. Среди пациентов с ПЛ-шунтом преобладали женщины, подавляющее большинство обследованных не имели функциональных ограничений до развития настоящего ОНМК, сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания наблюдались у небольшой части пациентов. При этом в четверти случаев в анамнезе имелось ОНМК. При поступлении в стационар у большинства пациентов отмечался малый неврологический де-

Таблица 2. Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от наличия ПЛ-шунта

Показатель	ПЛ-шунт+ (n=24)	ПЛ-шунт- (n=16)	p-level
Возраст, годы	49,0 (38,5–60,5)	53,0 (45,5–59,5)	0,59 ^{MW}
Женщины/мужчины, n (%)	14 (58,3)/10 (41,7)	8 (50,0)/8 (50,0)	0,87 ^{Chi}
Преморбидный статус			
MRS до поступления >0 баллов, n (%)	2 (8,3)	1 (6,3)	0,053^{Chi}
ИМТ, кг/м ²	26,5 (23,1–29,3)	24,5 (22,7–27,7)	0,36 ^{MW}
Курение, n (%)	3 (12,5)	5 (31,3)	0,14 ^{Chi}
ИБС, n (%)	1 (4,2)	1 (6,3)	0,76 ^{Chi}
ИМ в анамнезе, n (%)	0 (0)	1 (6,3)	0,21 ^{Chi}
Сахарный диабет, n (%)	1 (4,2)	2 (12,5)	0,33 ^{Chi}
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	4 (16,6)	5 (31,3)	0,054 ^{Chi}
Характеристика инсульта			
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (25,0)	5 (31,3)	0,46 ^{Chi}
NIHSS при поступлении, баллы	2 (0–6)	3 (1,5–6,5)	0,33 ^{MW}
САД при поступлении, мм рт. ст.	130,2 (120,4–145,2)	132,5 (130,5–140,1)	0,32 ^{MW}
Максимальный размер очага по данным МРТ, мм	38,6 (13,0–53,8)	15,4 (8,5–22,5)	0,07 ^{MW}
Число острых очагов, n	1,0 (0–1)	1,0 (0–1)	0,47 ^{MW}
Всего очагов, n	1,0 (0–3)	1,5 (1–4,5)	0,42 ^{MW}
Каротидный бассейн, n (%)	14 (58,3)	9 (56,3)	0,59 ^{Chi}
ВББ, n (%)	5 (20,8)	5 (31,3)	0,54 ^{Chi}
Поражение нескольких бассейнов, n (%)	8 (33,3)	4 (25,0)	0,44 ^{Chi}
Гиперинтенсивность белого вещества по Fazekas, баллы	0 (0–1)	0 (0–1)	0,30 ^{MW}
Эритроциты крови, ·10 ¹² г/л	4,7 (4,5–4,9)	4,5 (4,1–4,8)	0,031^{MW}
ИОЛП, мл/м ²	23,9 (22,2–27,4)	26,5 (25,4–29,6)	0,016^{MW}

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; St – критерий Стьюдента; Chi – χ^2 ; MW – критерий Манна–Уитни.

фицит. На основании проведенного анализа установлено, что пациенты с ПЛ-шунтом имели склонность к более редкому догоспитальному приему антиагрегантов, большие размеры очага инфаркта мозга. В то же время группа пациентов с ПЛ-шунтом отличалась статистически значимым более высоким содержанием эритроцитов в крови ($p=0,031$), меньшими параметрами ИОЛП по сравнению с пациентами без ПЛ-шунта ($p=0,016$; рис. 2).

Вероятностные карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов обеих групп представлены на рис. 3.

Визуальная оценка рис. 3 позволяет заключить, что для пациентов с ПЛ-шунтом характерна локализация очагов острого инфаркта в вертебробазилярном бассейне, тогда как для пациентов без шунтов – частое вовлечение глубинных полушарных зон, хотя данные различия статистически незначимы.

Возраст 17 пациентов с ПЛ-шунтом на фоне ООС или дефекта межпредсердной перегородки (МПП) варьировал-

ся от 22 до 70 лет, преобладали женщины (10 из 17), у 12 (70,6%) пациентов наблюдался ИИ, у 5 (29,4%) – ТИА. У 6 (35,3%) пациентов неврологический дефицит составил >5 баллов по NIHSS. Наиболее частыми клиническими проявлениями ОНМК были атаксия (35,3%), афазия (29,4%), гемипарезы (23,5%) и нарушение чувствительности (23,5%). У 8 (47,1%) пациентов в анамнезе не идентифицировано триггеров ОНМК, у 7 (41,2%) симптоматика возникла при пробуждении. В очаг поражения наиболее часто вовлекались бассейн СМА (35,2%), а также мозжечок (23,5%) и область ЗМА (17,6%). У 5 пациентов визуализировано несколько очагов острого инфаркта (29,4%). Размеры очага варьировались от 5 до 68 мм. У 16 (94,1%) больных обнаружено ООС и у 1 (5,9%) – дефект МПП; сопутствующая аневризма МПП выявлена в 3 (17,6%) случаях. Размер ООС – от 1 до 5,5 мм. Наиболее часто наблюдалась 2-я и 3-я степени выраженности ПЛ-шунта (41,2 и 35,3% соответственно). Ре-

зультат шкалы риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score, RoPE) >5 баллов отмечался у 10 (58,8%) пациентов, при этом в подгруппе лиц старше 60 лет он равнялся 4,3 балла. У 15 (88,2%) пациентов при выписке показатель mRS составлял от 0 до 2 баллов.

Наиболее наглядные примеры ПЛ-шунтов и ООО у наших пациентов приведены на рис. 4.

Обсуждение. В настоящей работе обследована выборка пациентов среднего возраста (51,5 года) с криптогенным ОНМК, большинство из которых не имели значимых сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний. Четверть больных перенесла ОНМК ранее, но без формирования стойких функциональных нарушений. У 4/5 пациентов после проведения нейровизуализации установлен КИ, который в большинстве случаев манифестировал малым неврологическим дефицитом, хотя более чем у трети больных имелся среднетяжелый инсульт. Примечательно, что у наших пациентов в равной степени были поражены каротидный и базилярный бассейны (по 27,5%), кроме того, у каждого 4-го больного визуализированы множественные инфаркты.

ПЛ-шунт обнаружен при ТКДГ-ПП у 24 пациентов, причем у 17 из них при ЧПЭхоКГ выявлено ООО. Пациенты с ПЛ-шунтом отличались от больных с отрицательной ПП более высоким содержанием эритроцитов крови, тенденцией к большему размеру инфаркта и статистически более низким ИОЛП.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет последнее различие. Увеличение левого предсердия ассоциировано с ИИ и немными инфарктами головного мозга [23–25]. Определение ИОЛП, учитывающего не только объем левого предсердия, но и площадь поверхности тела, в настоящее время считается наилучшей метрикой для прогнозирования сердечно-сосудистого исхода [26–28]. ИОЛП отражает увеличение предсердной камеры, которое теоретически предрасполагает к стазу крови, повреждению эндотелия и тромбообразованию и рассматривается в качестве одного из биомаркеров предсердной кардиопатии [24]. Последняя, даже в отсутствие ФП, может служить причиной ЭКИ [29, 30].

Нами выявлено, что у пациентов с ПЛ-шунтом ИОЛП ниже, чем в группе пациентов, сопоставимых по возрасту, но без ПЛ-шунта. Ранее K. Jordan и соавт. [31] показали, что ИОЛП ассоциирован с кардиоэмболическим подтипом инсульта, а также с вероятностью выявления ФП при 30-дневном мониторинговании после ЭКИ. Прямое сравнение полученных нами значений ИОЛП с показателями K. Jordan и соавт. невозможно ввиду существенных возрастных различий исследованных групп (средний возраст 52,5 против 71,3 года). Тем не менее можно предположить, что при сопоставимых возрасте и бремени сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний пациенты с ЭКИ без ПЛ-шунта по сравнению с больными с ПЛ-шунтом имеют большую вероятность наличия предсердной кардиопатии, что свиде-

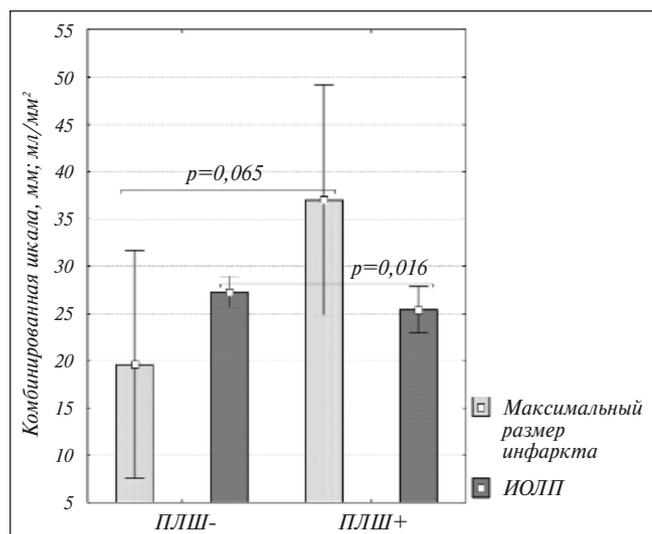


Рис. 2. Различия в размере очага инфаркта и ИОЛП между группами

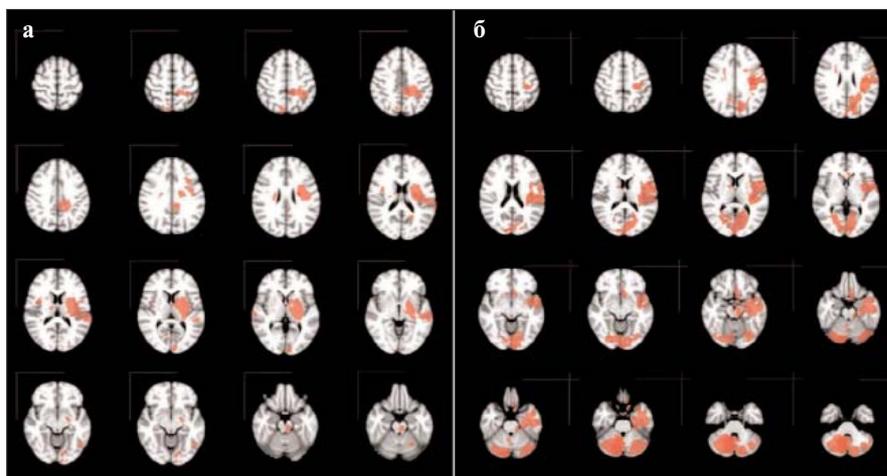


Рис. 3. Вероятностные карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов с отсутствием (а) и наличием (б) ПЛ-шунта

тельствует о целесообразности проведения продленного кардиомониторинга.

Примечательно, что предсердная кардиопатия и возможность ее регресса после эндоваскулярной окклюзии описаны и у пациентов с ООО. В исследовании, включавшем 719 пациентов с ООО, G. Rigatelli и соавт. [32] показали, что в группе хирургического лечения (эндоваскулярная окклюзия ООО, n=495) преоперационно отмечался больший диаметр левого предсердия по сравнению с таковым в группе консервативной терапии, а в течение года после окклюзии произошло его уменьшение. Увеличенный диаметр левого предсердия ассоциирован с перманентным ПЛ-шунтом, наличием феномена «занавеса», аневризмы МПП и множественными очагами поражения головного мозга. Диаметр левого предсердия ≥ 43 мм оказался предиктором высокого балла по шкале RoPE. В нашем исследовании связи между ИОЛП и параметрами ООО/шунта не зафиксировано, что, помимо небольшого размера выборки, может быть связано с меньшей долей пациентов с гемодинамически значимым ПЛ-шунтом. Так, в когорте, обследованной

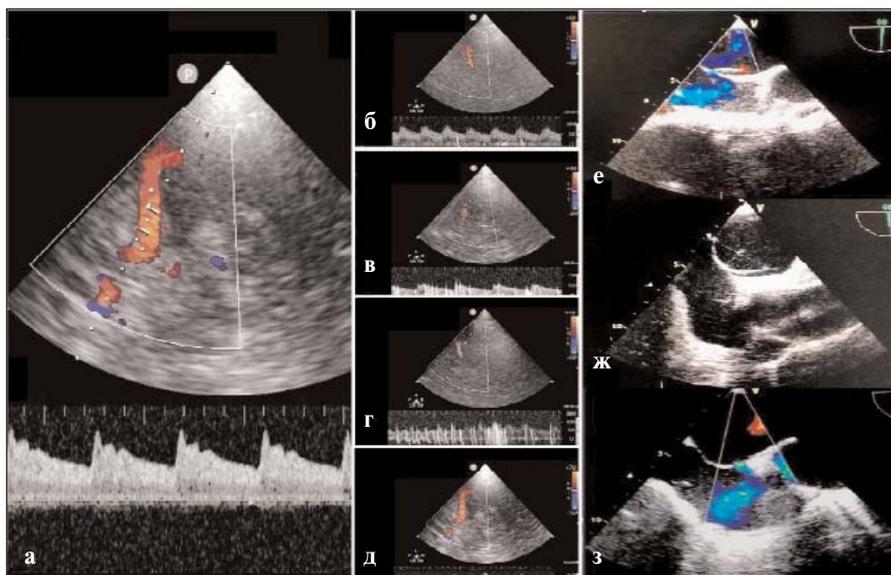


Рис. 4. Градация объема шунта по количеству HITs по данным ТКДГ-ПП (а–д): а – 0-я степень; б – 1-я степень; в – 2-я степень; г – 3-я степень; д – 4-я степень. Варианты анатомических изменений МПП у пациентов с ПЛ-шунтом по данным ЧПЭхоКГ (е–з): е – ООО с шунтированием крови слева направо; ж – ООО с аневризмой МПП; з – дефект МПП

G. Rigatelli и соавт., в 38,2% случаев наблюдался ПЛ-шунт без маневра Вальсальвы, в 63,6% – феномен «занавеса» и в 36,3% – феномен «душа». Также более чем у половины пациентов (63,6%) имелась аневризма МПП, что значительно ниже соответствующих показателей в настоящем исследовании. Таким образом, более низкий ИОЛП в группе ПЛ-шунта может дополнительно подтверждать причинную роль ООО в развитии инсульта, тогда как в подгруппе без ПЛ-шунта более высокое значение ИОЛП должно настаивать в отношении наличия предсердной кардиопатии и инициировать соответствующий диагностический поиск скрытой ФП.

При обсуждении пациентов с ООО и ПЛ-шунтом следует отметить, что возраст 4 больных превышал 60 лет, а решение вопроса об эндоваскулярной окклюзии ООО в данной подгруппе сопряжено с наибольшими трудностями. Согласно европейскому положению по ведению пациентов с ООО, в группе лиц старше 65 лет решение о проведении эндоваскулярного лечения принимается на индивидуальной основе [15]. Результат шкалы RoPE у пациентов старше 60 лет не достиг 6 баллов, что соответствует менее чем 50% вероятности наличия причинно-следственной связи между ООО и развитием ОНМК [33], поэтому этим пациентам эндоваскулярное лечение не рекомендовано. Обращает на себя внимание высокая встречаемость (35,3%) атаксии в дебюте ОНМК, сопряженной с вовлечением вертебробазиллярного бассейна, особенно мозжечка. Данная клиническая особенность, с учетом относительно молодого возраста пациентов и малой выраженности сосудистых факторов риска, повышает вероятность несвоевременного установления диагноза ОНМК. Проблема усугубляется тем, что иные симптомы, указывающие на очаговое поражение головного мозга, у пациентов отсутствовали, а у 2 больных очаг инфаркта по данным МРТ не сформировался. В 41,2% случаев симптоматика возникла при пробуждении, что подтвержда-

ет значение данной клинической подсказки для диагностики ООО-ассоциированного ИИ. В то же время нами не выявлено высокой частоты иммобилизации и маневра Вальсальвы – известных триггеров ООО-ассоциированного ОНМК [34]. В 29,4% случаев имелось несколько очагов (до 10), что соотносится с представлениями о многоочаговом характере поражения головного мозга у данной категории пациентов. Однако при наличии очага его размер у большинства пациентов превышал 20 мм, что не позволяет рассматривать такие очаги как «малые рассеянные» [35, 36]. В 64,7% случаев визуализировано большое ООО (≥ 2 мм) [37]. Меньший размер ООО, сочетающийся с меньшей выраженностью ПЛ-шунта, усложняет выбор тактики лечения [15]. У 6 больных выявлен эффект «душа» и у 1 – эффект «занавеса». При этом размер ПЛ-шунта, соответствующий ≥ 20 микропузырькам, является одним из факторов высокого риска ООО [37]. Аневризма МПП,

значительно повышающая этиологическое значение ООО, сопутствовала ООО/дефекту МПП у 3 из 17 пациентов.

Диагностическая ценность различных ультразвуковых модальностей особенно наглядно показана у 5 пациентов с положительными результатами ТКДГ-ПП, но без выявленного ООО. Полученный результат может свидетельствовать либо о наличии у пациентов пульмонального шунта, либо о ложноотрицательном результате ЧПЭхоКГ. В отношении первой версии будет справедливо отметить, что существенным недостатком ТКДГ-ПП является невозможность дифференциации морфологического субстрата шунта: ООО, дефект МПП или пульмональный шунт. Контрастная ЧПЭхоКГ считается «золотым стандартом» диагностики ПЛ-шунта, а в ряде случаев позволяет дифференцировать кардиальный и пульмональный шунт. Так, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества, наличие кардиального шунта можно предположить, если хотя бы один микропузырек контрастного вещества появился в левом предсердии после тугого наполнения правого предсердия в течение первых 3 кардиоциклов. Если это произошло после 5-го кардиоцикла, следует заподозрить наличие легочного шунта (легочные артериовенозные мальформации) [38, 39]. Однако использование в качестве критерия времени появления микропузырьков в левом предсердии является ненадежным ориентиром и не может однозначно трактоваться в пользу конкретной локализации шунта. У пациентов с низким давлением в правом предсердии, отсроченным маневром Вальсальвы может наблюдаться задержка появления микропузырьков в левой камере, тогда как у пациентов со значимыми легочными артериовенозными мальформациями иногда отмечается раннее появление контрастного вещества в левом предсердии. Необходимо указать, что достоверно дифференцировать кардиальный и пульмональный шунты позволяет только их прямая визуализация [40].

ЧПЭхоКГ хотя и является стандартом диагностики ООС и дефекта МПП, не всегда дает возможность исключить существование ПЛ-шунта. К ложноотрицательным результатам ПП может приводить, помимо выше описанного, наличие евстахиевого клапана, препятствующего поступлению микропузырьков из верхней полой вены к МПП [41–43]. О том, что ЧПЭхоКГ, будучи «золотым стандартом», также способна демонстрировать ложноотрицательный результат, свидетельствуют данные метаанализа М.К. Mojadidi и соавт. [44]. Авторы показали, что по сравнению с аутопсией, кардиохирургическими вмешательствами и катетериза-

цией сердца ЧПЭхоКГ обладает лишь 89% чувствительностью и 91% специфичностью. Таким образом, природа выявленного ПЛ-шунта у 5 пациентов остается неизвестной.

Заключение. В целом наше исследование подтвердило, что ООС служит значимой причиной ЭКИ. Отличительной чертой пациентов с наличием ПЛ-шунта по данным ТКДГ-ПП является меньший ИОЛП, кроме того, отмечена тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга с их преимущественной локализацией в вертебробазилярном бассейне, на что указывают результаты вероятностного картирования данных МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065–74. doi: 10.1056/NEJMcp1503946.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):14–21. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191–2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1906–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
- Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016 Jul 25;80(8):1665–73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534. Epub 2016 Jun 22.
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349–55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14.
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11. [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
- Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):1035–1043. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.059.
- Пизова НВ. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):62–9. [Pizova NV. Heart diseases and strokes in young people. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):62–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-62-69
- Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, et al. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Oct;6(4):495–504. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.002. Epub 2017 Jun 27.
- Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):625–35. doi: 10.1002/ana.24609. Epub 2016 Mar 11.
- Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2211–6.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649.
- Суслина ЗА, Фоякин АВ, Четчектин АО и др. Парадоксальные эмболии у больных ишемическим инсультом. Клиническая медицина. 2008;(9):35–9. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Chechetkin AO, et al. Paradoxal embolisms in patients with ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;(9):35–9. (In Russ.)].
- Глебов МВ. Ишемический инсульт и парадоксальная церебральная эмболия. Дис... канд. мед. наук. Москва; 2009. [Glebov MV. Ischemic stroke and paradoxal cerebral embolism. Dis... cand. med. sci. Moscow; 2009.]
- Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Москва: ВИДАР; 2008. 512 с. [Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. *Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoi diagnostike. Ekhokardiografiya* [A practical guide to ultrasound diagnostics. Echocardiography]. Moscow: VIDAR; 2008. 512 p.]
- Del Sette M, Dini L, Rizzi D, et al. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebrobasilar Recording. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2254–6. Epub 2007 Jun 28.
- Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1322–8.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2019–24.
- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1488–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008711. Epub 2015 Apr 23.
- Yaghi S, Bartz TM, Kronmal R, et al. Left atrial diameter and vascular brain injury on MRI: the cardiovascular health study Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1237–e1244. doi: 10.1212/WNL.00000000000006228. Epub 2018 Aug 29.
- Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, et al. Left atrial volume in the prediction of first

- ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004 Aug; 79(8):1008-14.
27. Russo C, Jin Z, Liu R, et al. LA volumes and reservoir function are associated with sub-clinical cerebrovascular disease: the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar;6(3):313-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.019.
28. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7;47(5):1018-23. Epub 2006 Feb 9.
29. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Aug; 15(8):591-599. doi: 10.1080/14779072.2017.1355238. Epub 2017 Jul 27.
30. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004. Epub 2016 Jan 19.
31. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2019 Aug;50(8):1997-2001. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025384. Epub 2019 Jun 13.
32. Rigatelli G, Zuin M, Adami A, et al. Left atrial enlargement as a marker of significant high-risk patent foramen ovale. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 Nov;35(11):2049-2056. doi: 10.1007/s10554-019-01666-x. Epub 2019 Jul 19.
33. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17.
34. Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018. Epub 2008 Sep 26.
35. Huang YY, Shao B, Ni XD, Li JC. Differential lesion patterns on T2-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Jul;23(6):1690-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.017. Epub 2014 Apr 13.
36. Nam KW, Guk HS, Kwon HM, Lee YS. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019; 48(1-2):45-52. doi: 10.1159/000502882. Epub 2019 Sep 6.
37. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jul;32(7):811-816. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021. Epub 2019 May 23.
38. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet.* 1988 Jul 2;2(8601):11-2.
39. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenberghe JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 1;71(7):596-8.
40. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Jan; 29(1):1-42. doi: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
41. Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Feb;19(2):215-22.
42. Johansson MC, Eriksson P, Guron CW, Dellborg M. Pitfalls in diagnosing PFO: characteristics of false-negative contrast injections during transesophageal echocardiography in patients with patent foramen ovales. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Nov;23(11):1136-42. doi: 10.1016/j.echo.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
43. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.
44. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2014 Jul;31(6):752-8. doi: 10.1111/echo.12462. Epub 2013 Dec 23.

Поступила 20.10.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Ассоциация полиморфизмов гена *BAFF* с прогрессирующим рассеянным склерозом

Смагина И.В.^{1,2}, Ельчанинова С.А.¹, Палащенко А.С.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; ²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия
¹656038, Барнаул, просп. Ленина, 40; ²656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Предполагается, что цитокин семейства фактора некроза опухоли — фактор активации В-клеток (*B-cell activating factor*, *BAFF*; *TNFSF13B*), регулирующий пролиферацию, дифференцировку и выживаемость В-клеток, вовлечен в патогенез рассеянного склероза (РС).

Цель исследования — анализ ассоциации полиморфизмов гена *BAFF* (*rs1224141*, *rs9514827*) со скоростью прогрессирования и частотой обострений РС.

Пациенты и методы. Обследовано 100 больных ремиттирующим РС (24 мужчины и 76 женщин), европеоидов, родившихся и проживающих в Алтайском крае Российской Федерации. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих *TaqMan*-зондов.

Результаты и обсуждение. Установлено, что риск нарастания инвалидизации >0,75 балла по *EDSS* (*Expanded Disability Status Scale*) в год ассоциирован с длительностью первой ремиссии менее 2 лет, генотипом *G/G BAFF* (*rs1224141*) у мужчин и женщин, а также с генотипом *C/C BAFF* (*rs9514827*) у женщин. Вероятность длительности первой ремиссии менее 2 лет повышена у женщин — носителей аллеля *G BAFF* (*rs1224141*). Не выявлено связи полиморфизмов *BAFF* (*rs1224141*, *rs9514827*) с частотой обострений РС.

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли *BAFF* в патогенезе РС, влияния этого цитокина на особенности течения заболевания. Результаты исследований позволяют прогнозировать эффективность терапии РС анти-*BAFF*-препаратами, определить критерии их индивидуализированного применения.

Заключение. У больных РС в Алтайском крае Российской Федерации риск высокой СП РС связан с носительством генотипов *BAFF* с редкими аллелями в гомозиготном состоянии: *G/G*-полиморфизма *rs1224141*, *C/C* *rs9514827* в сочетании с женским полом. Аллель *G BAFF* (*rs1224141*) у женщин ассоциирован с риском прогностически неблагоприятной длительности первой ремиссии РС менее 24 мес.

Ключевые слова: рассеянный склероз; фактор активации В-клеток; *TNFSF13B*; полиморфизмы.

Контакты: Инна Вадимовна Смагина; siv7000@yandex.ru

Для ссылки: Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Палащенко АС. Ассоциация полиморфизмов гена *BAFF* с прогрессирующим рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):22–26.

Association of *BAFF* gene polymorphisms with multiple sclerosis progression

Smagina I.V.^{1,2}, Elchaninova S.A.¹, Palashchenko A.S.^{1,2}

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia; ²Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russia
¹40, Lenin Prosp., Barnaul 656038; ²1, Lyapidevsky St., Barnaul 656024

The cytokine of the tumor necrosis factor (TNF) family *B-cell activating factor* (*BAFF*) (*TNFSF13B*) that regulates the proliferation, differentiation, and survival of B cells is assumed to be involved in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS).

Objective: to analyze the association of *BAFF* gene polymorphisms (*rs1224141*, *rs9514827*) with the progression rate and frequency of MS exacerbations. **Patients and methods.** A total of 100 Caucasian patients (24 males and 76 females) with relapsing-remitting MS, who were born and lived in the Altai Territory of the Russian Federation, were examined. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using competitive *TaqMan* probes.

Results and discussion. The annual risk of a >0.75 point disability increase in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was ascertained to be associated with the first remission duration of less than 2 years, with the *G/G* genotype of *BAFF* (*rs1224141*) in males and females, and with the *C/C* genotype of *BAFF* (*rs9514827*) in females. The likelihood of the first remission duration of less than 2 years was increased in female carriers of the *G* allele of *BAFF* (*rs1224141*). There was no association of *BAFF* gene polymorphisms (*rs1224141*, *rs9514827*) with the frequency of MS exacerbations.

It seems promising to further study the role of *BAFF* in the pathogenesis of MS and the effect of this cytokine on the specific features of the course of the disease. The investigation results will be able to predict the efficiency of MS therapy with anti-*BAFF* drugs and to identify criteria for their individualized use.

Conclusion. In patients with MS in the Altai Territory of the Russian Federation, the risk for a high MS progression rate is related to the carriage of *BAFF* genotypes with rare alleles in homozygous state: *G/G* polymorphism *rs1224141*, *C/C* polymorphism *rs9514827* in combination with the female sex. The *G* allele of *BAFF* (*rs1224141*) in women is associated with the risk of the unfavorable prognostic duration of the first MS remission of less than 24 months.

Keywords: multiple sclerosis; *B-cell activation factor*; *TNFSF13B*; polymorphisms

Contact: Inna Vadimovna Smagina; siv7000@yandex.ru

For reference: Smagina IV, Elchaninova SA, Palashchenko AS. Association of *BAFF* gene polymorphisms with multiple sclerosis progression. *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):22–26.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-22-26

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое развивается при сложном взаимодействии внешних и генетических факторов [1, 2]. Влияние генетических факторов на предрасположенность к РС давно известно. Наиболее значимым генетическим фа-

ктором риска РС, выявленным еще в 70-е годы прошлого столетия, является носительство определенных аллелей гена главного комплекса гистосовместимости HLA DRB1. Позже в полногеномном исследовании (genome-wide association studies, GWAS) с участием нескольких тысяч

больных РС было выявлено более 100 генов риска РС [2, 3]. В настоящее время продолжается изучение ассоциации РС с генами-кандидатами, белковые продукты которых патогенетически значимы.

Актуальны исследования генов цитокинов, которые вовлечены в патогенез РС на всех этапах его развития, начиная с инициации иммунного воспаления и заканчивая прогрессирующей нейродегенерацией вследствие гибели клеток в ЦНС [4]. Относительно недавно идентифицирован один из таких цитокинов, принадлежащих к семейству фактора некроза опухоли (ФНО-семейство) – фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF; B Lymphocyte Stimulator, BLyS; tumor necrosis factor ligand superfamily member 13, TNFSF13B). Являясь мощным костимулятором В-клеток, BAFF способствует дифференцировке, пролиферации и выживаемости этих клеток, участвующих в иммунопатологических процессах при РС [5, 6].

У человека ген, кодирующий BAFF, расположен на 13-й хромосоме в участке 13q32-34 [7]. Опубликованы данные о связи гена *BAFF* с рядом аутоиммунных заболеваний – ревматоидным артритом, синдром Шёгрена, системной красной волчанкой и др. [8, 9]. Сведения о связи полиморфизмов этого гена с РС весьма немногочисленны и противоречивы. Так, в полногеномном исследовании, проведенном на Сардинии, показано, что определенные полиморфные варианты гена *BAFF* ассоциированы с риском РС [9]. В то же время результаты генетического обследования трех европейских когорт, включавших 2584 больных РС, такую взаимосвязь не подтвердили [10]. В литературе нами не найдено данных о связи полиморфизмов гена *BAFF* с особенностями течения РС.

Цель исследования – анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов гена *BAFF* (rs1224141, rs9514827) с течением РС в Алтайском крае Российской Федерации.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 100 больных с ремиттирующим типом течения РС. Диагностику РС проводили согласно критериям McDonald 2010 г. [11]. Магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга выполняли на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т с использованием стандартных T1- и T2-изображений, а также с применением режима TIRM. Контрастное усиление проводили с помощью препарата гадовист.

Инвалидизацию оценивали по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) [12]. Частоту обострений рассчитывали как количество обострений в год, скорость прогрессирования (СП) РС – по отношению показателя EDSS на момент обследования к длительности болезни [13].

Все включенные в исследование пациенты по фенотипическим признакам были европеоидами, родились и проживали в Алтайском крае Российской Федерации. Выбор пациентов для участия в исследовании проводили методом случайных чисел из популяции больных РС Алтайского края.

Критериями включения были: отсутствие лечения препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС); инвалидизация $\leq 6,5$ балла по EDSS. Последний критерий определен с учетом того, что при инвалидизации >6 баллов по EDSS имеются необратимые стойкие неврологические расстройства, которые, как правило, сохраняются на протяжении нескольких лет, вплоть до смерти пациента. В таких случаях получаемая при расчете медленная СП РС не отражает благоприятного течения заболевания.

Для анализа связи СП РС с полиморфизмами гена пациенты были разделены на три подгруппы: с медленной ($\leq 0,25$ балла/год) – 26 (26%) пациентов, средней (от 0,25 до 0,75 балла/год) – 55 (55%) и высокой ($>0,75$ балла/год) СП – 19 (19%).

Связь генетических особенностей с частотой обострений оценивали в 3-летнем проспективном наблюдении больных, со СП неврологических нарушений – по результатам ретроспективного анализа. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристика больных РС, включенных в исследование (n=100)*

Параметр	Значение
Возраст, годы, M \pm SD	32,1 \pm 7,8
Мужчины/женщины, n	24/76
Возраст дебюта РС, годы, M \pm SD	28,4 \pm 9,4
Инвалидизация по EDSS, баллы, M \pm SD	3,4 \pm 1,6
СП, баллы/год, M \pm SD	0,45 \pm 0,33
Длительность первой ремиссии, мес, M \pm SD	24,1 \pm 20,2

При исследовании геномных полиморфизмов ДНК выделяли из венозной крови с помощью стандартной процедуры, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующим гидролизом белков протеиназой К, очисткой ДНК смесью фенол-хлороформ с осаждением этанолом. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica (StatSoft Statistica 10.0.1011.0 Russian Portable, StatSoft, Inc., США). Для межгрупповых сравнений применяли критерий Манна–Уитни. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали по критерию χ^2 с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Анализ полиморфизмов гена *BAFF* (rs1224141, rs9514827) показал, что распределение генотипов соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($p=0,84$ и $p=0,79$ соответственно). Распределение частот аллелей и генотипов исследованных специфичностей гена *BAFF* представлено в табл. 2.

При оценке связи прогрессирования РС с анализируемыми однонуклеотидными полиморфизмами гена *BAFF* установлено, что с высокой СП РС ассоциирован генотип G/G rs1224141. Не выявлено ассоциаций аллелей или гено-

типов исследованных специфичностей с низкой или средней СП РС (табл. 3).

В проведенных ранее исследованиях в Алтайском крае выявлена связь СП РС с полом [14]. Оказалось, что СП РС у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. У мужчин выявлен больший риск высокой СП РС [14]. В связи с этим нами проведен анализ ассоциаций сочетаний мужского или женского пола с генотипами и аллелями исследуемых специфичностей. Обнаружена связь сочетания женского пола и носительства генотипа С/С *BAFF* (rs9514827) с повышенным риском высокой СП РС (табл. 4).

С учетом данных о большей распространенности неблагоприятного течения РС у пациентов с поздним возрастом дебюта заболевания и коротким периодом первой ремиссии [14] выполнен анализ связи этих особенностей течения РС с полиморфизмами *BAFF* (rs1224141, rs9514827). Не найдено связи между особенностями клинических проявлений дебюта заболевания и исследованными полиморфизмами гена *BAFF*. Установлено, что у участников исследования длительность первой ремиссии менее 24 мес связана с повышенным риском высокой СП РС (ОШ 4,32; ДИ 0,88–21,17; $p=0,045$). Однако только у женщин длительность первой ремиссии менее 24 мес была ассоциирована с носительством аллеля G *BAFF* (rs1224141; ОШ 7,06; ДИ 1,02–48,70; $p=0,040$). Не обнаружено связи частоты обострения РС с носительством генотипов и аллелей определяемых полиморфизмов (табл. 5).

Обсуждение. Общепризнанно, что в патогенез аутоиммунных заболеваний, включая РС, вовлечены цитокины семейства ФНО. Эти цитокины влияют на запуск иммунного воспаления, демиелинизацию, а также апоптоз олигодендроцитов при РС [15]. Так, ФНО α является одним из наиболее мощных провоспалительных цитокинов, Fas-лиганд вызывает апоптоз клеток-мишеней в ЦНС, а CD40-лиганд обеспечивает стимулирующий сигнал при межклеточном взаимодействии Т- и В-лимфоцитов [15].

Многие годы РС рассматривали как заболевание, опосредованное преимущественно Т-клетками. В последние десятилетия установлена важная роль В-клеток в развитии и прогрессировании РС посредством антигенпрезентации и продукции множества цитокинов [6, 16, 17]. Поэтому все большее внимание уделяется изучению закономерностей функционирования В-клеточного звена иммунитета при РС в связи не только с антителообразованием, но и с участием в антигенпрезентации и продукции множества цитокинов. К числу регуляторов пролиферации, дифференцировки и длительности функционирования В-клеток относится цитокин семейства ФНО – *BAFF* [5].

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизмов гена *BAFF* (rs1224141, rs9514827) у больных РС ($n=100$)

Генотип (аллель)	Больные РС, n	Частота, %
<i>BAFF</i> (rs1224141):		
T/T	50	50
T/G	46	46
G/G	4	4
T	96	73
G	50	27
<i>BAFF</i> (rs9514827):		
T/T	43	43
T/C	46	46
C/C	11	11
T	89	66
C	57	34

Таблица 3. Относительный риск высокой СП РС в зависимости от генотипа *BAFF* (rs1224141, rs9514827)

Генотип	Больные РС, %		ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
	низкая и умеренная СП РС	высокая СП РС		
<i>BAFF</i> (rs1224141):				
T/T	93	7	0,95 (0,28–3,26)	0,932
T/G	95	5	0,55 (0,15–2,03)	0,370
G/G	98	2	15,40 (1,23–192,17)	0,031
<i>BAFF</i> (rs9514827):				
T/T	95	5	0,83 (0,25–2,80)	0,773
T/C	95	5	0,69 (0,20–2,31)	0,544
C/C	97	3	2,85 (0,64–12,78)	0,173

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Относительный риск высокой СП РС в зависимости от пола и редких генотипов и аллелей *BAFF* (rs1224141, rs9514827)

Генотип (аллель), пол	ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
<i>BAFF</i> (rs1224141):		
G/G, женский	10,0 (0,52–191,33)	0,119
G, женский	0,74 (0,04–12,62)	0,832
G/G, мужской	Н. о.	Н. о.
G, мужской	9,17 (0,22–378,52)	0,213
<i>BAFF</i> (rs9514827):		
C/C, женский	5,9 (1,09–31,90)	0,036
C, женский	4,13 (0,47–36,08)	0,191
C/C, мужской	Н. о.	Н. о.
C, мужской	0,64 (0,02–19,48)	0,788

Примечание. Здесь и в табл. 5: н. о. – не определено из-за малой встречаемости генотипа.

Есть основания полагать, что *BAFF* участвует в патогенезе РС. На это указывают данные о повышении уровня *BAFF* в спинно-мозговой жидкости у пациентов с РС во время обострения [18] и корреляция продукции этого цитокина с тяжестью РС [19]. При патоморфологическом исследовании было выявлено, что *BAFF* накапливается в активных очагах демиелинизации головного мозга человека [19].

При ряде аутоиммунных заболеваний отмечена генетическая изменчивость *BAFF*. Так, показана связь экспрессии гена *BAFF* с активностью системной красной волчанки при отсутствии связи с риском развития этого заболевания

Таблица 5. Относительный риск обострения РС чаще 1 раза в год в зависимости от носительства аллелей и генотипов *BAFF* (rs1224141, rs9514827)

Генотип (аллель), пол	ОШ, среднее значение (95% ДИ)	p
<i>BAFF</i> (rs1224141):		
T/T	1,77 (0,75–4,20)	0,192
T/G	0,71 (0,30–1,67)	0,433
G/G	Н. о.	Н. о.
T	3,68 (0,75–18,01)	0,100
G	0,27 (0,06–1,33)	0,102
<i>BAFF</i> (rs9514827):		
T/T	1,59 (0,69–3,63)	0,273
T/C	0,71 (0,31–1,61)	0,414
C/C	0,76 (0,20–2,83)	0,672
T	1,91 (0,54–6,69)	0,312
C	0,5 (0,15–1,84)	0,311

[7]. Данные о связи полиморфизмов гена *BAFF* с РС мало-численны и противоречивы. В одном исследовании выявлены ассоциации полиморфизмов гена *BAFF* с риском РС [9], тогда как в другом когортном исследовании с участием европеоидов таких данных не получено [10]. К началу исследования нами не найдено доказательств связи полиморфизмов гена *BAFF* с особенностями течения РС.

Исходя из этого, мы проанализировали ассоциацию полиморфизмов гена *BAFF* (rs1224141, rs9514827) со СП и частотой обострений РС в группе европеоидов, проживающих в Алтайском крае Российской Федерации.

Установлено, что у больных с ремиттирующим типом течения РС повышенный риск высокой СП РС ассоциирован с длительностью первой ремиссии менее 2 лет, генотипом G/G *BAFF* (rs1224141), у женщин также с генотипом C/C *BAFF* (rs9514827). Вероятность длительности первой ремиссии заболевания менее 24 мес повышена у женщин – носителей аллеля G полиморфизма *BAFF* (rs1224141). Не

выявлено связи полиморфизмов *BAFF* (rs1224141, rs9514827) с частотой обострений РС.

Следует отметить, что в настоящее время с учетом патогенетической значимости *BAFF* и его гомолога APRIL (A proliferation-inducing ligand) при ряде аутоиммунных заболеваний были созданы и применяются на практике несколько препаратов, ингибирующих эффекты этих цитокинов: анти-*BAFF* гуманизированные моноклональные антитела (Belimumab и LY2127399), растворимый рецептор TACI, который связывает цитокины *BAFF* и APRIL (soluble decoy TACI-Fc fusion protein, Atacicept) и др. [6].

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли *BAFF* в патогенезе РС, влияния этого цитокина на особенности течения заболевания. Результаты исследований позволяют прогнозировать эффективность терапии РС анти-*BAFF*-препаратами, определить их индивидуализованного применения.

Заключение. У больных РС в Алтайском крае Российской Федерации риск высокой СП РС связан с носительством генотипов *BAFF* с редкими аллелями в гомозиготном состоянии: G/G-полиморфизма rs1224141, C/C rs9514827 в сочетании с женским полом. Аллель G *BAFF* (rs1224141) у женщин ассоциирован с риском прогностически неблагоприятной длительности первой ремиссии РС менее 24 мес.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам группы фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) М.Л. Филиппенко и Е.Н. Ворониной за помощь в проведении генотипирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. *Rasseyannyi skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Clinical guidance]. Moscow: Peal Taim; 2011. 528 p.]
2. Bedri SK, Fink K, Manouchehrinia A, et al. Multiple sclerosis treatment effects on plasma cytokine receptor levels. *Clin Immunol*. 2018 Feb;187:15–25. doi: 10.1016/j.clim.2017.08.023. Epub 2017 Sep 21.
3. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov; 45(11):1353–60. doi: 10.1038/ng.2770. Epub 2013 Sep 29.
4. Palle P, Monaghan KL, Milne SM, Wan Edwin CK. Cytokine signaling in multiple sclerosis and its therapeutic applications. *Med Sci (Basel)*. 2017 Oct 13;5(4). pii: E0023. doi: 10.3390/medsci5040023.
5. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev*. 2011 Nov;244(1):115–33. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01067.x.
6. Rahmzadeh R, Weber MS, Brü ck W, et al. B cells in multiple sclerosis: a comprehensive review. *Acta Neurol Scand*. 2018 Jun; 137(6):544–556. doi: 10.1111/ane.12915. Epub 2018 Mar 7.
7. Marin-Rosales M, Cruz A, Salazar-Camarena DC, et al. High *BAFF* expression associated with active disease in systemic lupus erythematosus and relationship with rs9514828C>T polymorphism in TNFSF13B gene. *Clin Exp Med*. 2019 May;19(2):183–190. doi: 10.1007/s10238-019-00549-8. Epub 2019 Feb 11.
8. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2014 Jun;51:89–98. doi: 10.1016/j.jaut.2013.04.005. Epub 2013 Jul 9.
9. Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine *BAFF* and autoimmunity risk. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27; 376(17):1615–1626. doi: 10.1056/NEJMoa1610528.
10. Gonzalez-Serna D, Carmona EG, Ortego-Centeno N, et al. A TNFSF13B functional variant is not involved in systemic sclerosis and giant cell arteritis susceptibility. *PLoS One*. 2018 Dec 26;13(12):e0209343. doi: 10.1371/journal.pone.0209343. eCollection 2018.
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11): 1444–52.
13. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск; 2006. 198 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP.

Rasseyannyi skleroz [Multiple sclerosis]. Novosibirsk; 2006. 198 p.]

14. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золовкина АГ, Гридина АО. Факторы, ассоциированные с высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(2-2):25-9. [Smagina IV, El'chaninova SA, Zolovkina AG, Gridina AO. Factors associated with high rate of multiple sclerosis progression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(2-2):25-9. (In Russ.)].

15. Sonar S, Lal G. Role of tumor necrosis factor superfamily in neuroinflammation and autoimmunity. *Front Immunol*. 2015 Jul 20; 6:364. doi: 10.3389/fimmu.2015.00364. eCollection 2015.

16. Kannel K, Alnek K, Vahter L, et al. Changes in Blood B Cell Activating Factor (BAFF) Levels in Multiple Sclerosis: A Sign of Treatment Outcome. *PLoS One*. 2015 Nov 23; 10(11):e0143393. doi: 10.1371/journal.pone.0143393. eCollection 2015.

17. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B cells are major targets for effective

immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *E BioMedicine*. 2017 Feb;16:41-50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042. Epub 2017 Jan 31.

18. Ragheb S, Li Y, Simon K, et al. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult Scler*. 2011 Jul;17(7):819-29. doi: 10.1177/1352458511398887. Epub 2011 Mar 3.

19. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med*. 2005 Jan 17;201(2):195-200. Epub 2005 Jan 10.

Поступила 11.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Анализ ассоциации гена *PRDM12* с болевой чувствительностью у лиц с зависимостью от психоактивных веществ

Полтавская Е.Г., Савочкина Д.Н.

Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Ранняя диагностика предрасположенности к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) и формированию зависимости является актуальной проблемой аддиктологии. В развитии зависимости от ПАВ задействована система вознаграждения, которая также играет ключевую роль в модуляции ноцицепции. PRDM12, связанный с врожденной нечувствительностью к боли, участвует в нейрогенезе и влияет на свойства нервных клеток.

Цель исследования – сравнительная оценка болевой чувствительности при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением ПАВ, у здоровых лиц и у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ в зависимости от генотипа rs10121864 гена PRDM12.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента с зависимостью от ПАВ (F1x.2), 114 условно здоровых лиц (контроль) и 36 лиц, эпизодически употребляющих ПАВ (группа риска). Порог болевой чувствительности и переносимость боли определяли методом тензоалгометрии; субъективную оценку болевых порогов – с помощью визуальной аналоговой шкалы. Выполнено генотипирование по полиморфизму rs10121864 гена PRDM12.

Результаты и обсуждение. Распределение генотипов rs10121864 гена PRDM12 в группах сравнения статистически значимо различалось. Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что у лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, риск развития зависимости от ПАВ в несколько раз выше в случае носительства мутантного аллеля А (ОШ 2,52; 95% доверительный интервал, ДИ 1,42–4,50) rs10121864 и его гомозиготного генотипа АА (ОШ 6,66; 95% ДИ 1,50–29,54), чем при носительстве альтернативных генотипов. Также была выявлена ассоциация rs10121864 PRDM12 с показателем субъективной оценки болевой чувствительности у лиц с зависимостью от ПАВ. Так, у носителей мутантного аллеля А (генотипы АА и АG) данный показатель был значимо ниже, чем у носителей генотипа GG.

Заключение. Установлены ассоциации аллеля А и генотипа АА rs10121864 гена PRDM12 с риском развития зависимости от ПАВ и с показателем субъективного восприятия верхнего болевого порога.

Ключевые слова: аддикция; ноцицепция; ген PRDM12.

Контакты: Евгения Григорьевна Полтавская; egboyarko@mail.ru

Для ссылки: Полтавская ЕГ, Савочкина ДН. Анализ ассоциации гена PRDM12 с болевой чувствительностью у лиц с зависимостью от психоактивных веществ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):27–32.

Analysis of the association of the PRDM12 gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence
Poltavskaya E.G., Savochkina D.N.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
4, Aleutskaya St., Tomsk 634014

Early diagnosis of susceptibility to psychoactive substance (PAS) use and addiction is a pressing problem of addictology. The development of PAS dependence involves a reward system that also plays a key role in the modulation of nociception. The PRDM12 gene associated with congenital insensitivity to pain is involved in neurogenesis and affects the properties of nerve cells.

Objective: to comparatively assess pain sensitivity in mental and behavioral disorders caused by the use of PASs in healthy individuals and subjects with their occasional uses according to the genotype of rs10121864 in the PRDM12 gene.

Patients and methods. Examinations were made in 103 patients with addiction to PAS (F1x.2), in 114 apparently healthy individuals (a control group) and in 36 subjects who occasionally used PASs (a risk group). The pain sensitivity threshold and pain tolerance were determined by tensoalgotometry; a subjective assessment of pain thresholds was made using a visual analogue scale. Genotyping was performed using the PRDM12 rs10121864 polymorphism.

Results and discussion. The distribution of the genotypes of PRDM12 rs101218 was statistically significantly different in the comparison groups. Odds ratio (OR) calculation showed that in the subjects who occasionally used PASs, the risk of their dependence was several times greater than that in carriers of the mutant A allele (OR, 2.52; 95% confidence interval (CI), 1.42–4.50) of rs10121864 and its homozygous genotype AA (OR, 6.66; 95% CI, 1.50–29.54) and in those of alternative genotypes. The PRDM12 was also found to be associated with the parameter of subjective assessment of pain sensitivity in PAS-dependent subjects. Thus, this parameter was significantly lower in the carriers of the mutant A allele than in those of the GG genotype.

Conclusion. The A allele and AA genotype of PRDM12 rs10121864 were established to be associated with the risk of PAS dependence and with the parameter of subjective perception of the upper pain threshold.

Key words: addiction; nociception; PRDM12 gene.

Contact: Evgenia Grigoryevna Poltavskaya; egboyarko@mail.ru

For reference: Poltavskaya EG, Savochkina DN. Analysis of the association of the PRDM12 gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):27–32.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-27-32

Переход от случайного употребления наркотиков к аддиктивному расстройству зависит от сочетания врожденных особенностей человека, таких как биологический пол, определенные черты характера (импульсивность, чувствительность, беспокойство, поведение, связанное с риском), и социально-психологических факторов (социально-экономический статус, уровень образования, давление со стороны сверстников, доступность наркотиков, семейное употребление наркотиков, психические травмы) [1, 2]. Кроме этих факторов, выявлены нейронные цепи и молекулярные механизмы, участвующие в развитии и поддержании зависимости [3, 4]. Развитие зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) можно описать как цикл, состоящий из трех этапов: 1) инициация; 2) отрицательный аффект и 3) тяга [5]. Ключевым этапом цикла аддикции является переход от инициации к принудительному употреблению наркотиков [6, 7]. Одним из аспектов этого перехода является переход от употребления наркотиков как целенаправленного поведения к компульсивному поведению, которое, по мнению исследователей, связано с переходом от вентральных кортико-стриарных цепей с участием префронтальной коры и вентромедиального стриатума к более дорзальной цепи, включающей дорсолатеральный стриатум [8].

В развитии зависимости от ПАВ задействована система вознаграждения, в которой ведущую роль играет дофамин. Мезокортиколимбический путь дофамина, включающий вентральную область покрышки, прилежащее ядро и префронтальную кору, рассматривается как общий нейронный субстрат всех наркотических средств [9–11].

Данные клинических и доклинических исследований показывают, что центр вознаграждения мозга играет ключевую роль в модуляции ноцицепции, и адаптация в дофаминергической системе может влиять на несколько сенсорных и аффективных компонентов болевых синдромов [12–14]. Эта адаптация включает изменения уровня высвобожденного дофамина, а также постсинаптические изменения экспрессии рецепторов и концентрации молекул, регулирующих передачу сигнала [15]. Ранее было показано, что формирование зависимости от опиоидов и других ПАВ сопряжено с изменением болевой чувствительности [16]. Эти данные побуждают к дальнейшему изучению молекулярных механизмов, посредством которых центр вознаграждения мозга модулирует боль.

В исследованиях Y.C. Chen и соавт. [17] был определен новый ген — PRDM12, связанный с врожденной нечувствительностью к боли у людей. Гены семейства PRDM играют важную роль в различных процессах развития организма [18], включая дифференцировку первичных зародышевых клеток [19–21], развитие эмбриона [22] и мейотическую рекомбинацию взрослых клеток [23]. Ген PRDM12 кодирует эпигенетический регулятор, который является ключевым в процессе мейоза, участвует в нейрогенезе и влияет на свойства нервных клеток [18, 24]. PRDM12 необходим для разви-

тия сенсорного нейрона и восприятия боли [17, 25–27]. Было показано участие гена PRDM12 в модуляции ноцицепторов и сенсорных нейронов у эмбрионов Xenopus [17]. У мышей ген играет важную роль в нормальном эмбриогенезе и постнатальном развитии [28].

Ранняя диагностика предрасположенности к употреблению ПАВ и формированию зависимости является насущной проблемой клинической и биологической аддиктологии [29]. Предрасположенность к аддиктивному поведению связана с необходимостью чрезмерной сенсорной стимуляции. Генетический фактор широко изучается как фактор предрасположенности к аддиктивным расстройствам [30].

Цель исследования — сравнительная оценка болевой чувствительности у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ, у здоровых лиц и у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ в зависимости от генотипа rs10121864 гена PRDM12.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента (85 мужчин и 18 женщин) с признаками психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением ПАВ (F1x.2), в период постабстинентного состояния, средний возраст — 24 (18–27) года. Группу сравнения (контроль) для пациентов с зависимостью от ПАВ составили 114 условно здоровых лиц (48 мужчин и 66 женщин), сопоставимых по возрасту. Дополнительно обследована группа из 36 лиц (17 мужчин и 19 женщин), эпизодически и случайно употребляющих ПАВ (группа риска, согласно классификации Э.Е. Бехтеля, 1986). **Критерием включения** в исследование являлось получение письменного информированного согласия от всех участников.

Порог болевой чувствительности и переносимость боли определяли с помощью запатентованного нами собственного варианта тензоалгометрии [31]. Для субъективной оценки верхнего (БВ) и нижнего (БН) порогов болевой чувствительности использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Посредством тензоалгометрии были проанализированы пороги болевой чувствительности — минимальное болевое ощущение, которое субъект в состоянии распознать (БН), а также порог переносимости боли (БВ). Результаты двух тензоалгометрических методов выражали в условных единицах и ньютонах. ВАШ позволяет получить субъективную оценку БВ и БН.

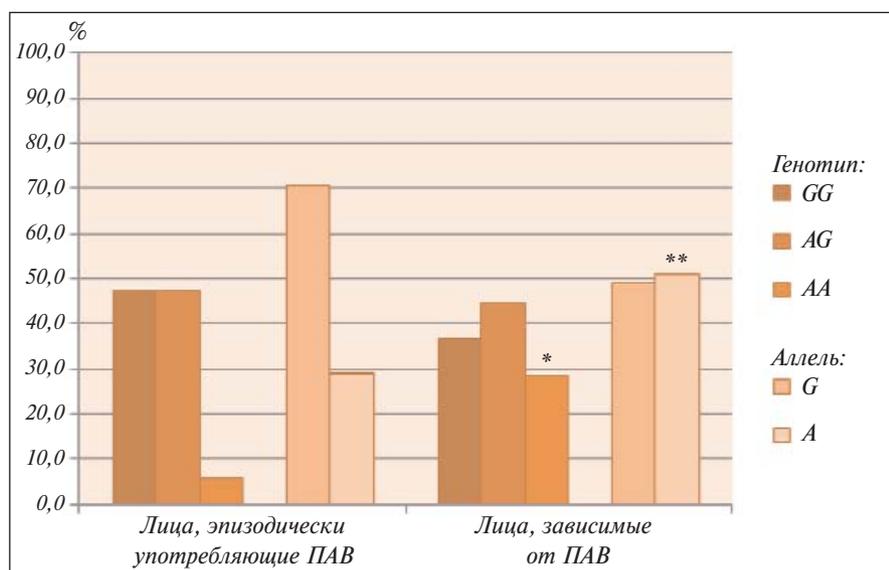
Генотипирование полиморфного варианта rs10121864 PRDM12 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 21.0. с использованием непараметрических методов (критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни). Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 . Анализ соответствия частот генотипов

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в группах лиц, зависимых от ПАВ, лиц с эпизодическим употреблением ПАВ и в контрольной группе, n (%)

Группа обследованных	Генотип			Аллель		Равновесие Харди–Вайнберга χ^2 , p-value	Сравнение групп, χ^2 , p-value
	GG (n=81)	AG (n=121)	AA (n=51)	G	A		
Контроль (здоровые лица)	37 (32,5)	57 (50,0)	20 (17,5)	131 (57,5)	97 (42,5)	0,060, p=0,810	11,372, p=0,023*
Лица, эпизодически употребляющие ПАВ	17 (47,2)	17 (47,2)	2 (5,6)	51 (70,8)	21 (29,2)	0,730, p=0,390	
Лица, зависимые от ПАВ	27 (26,2)	47 (45,6)	29 (28,2)	101 (49,0)	105 (51,0)	0,780, p=0,380	

*Здесь и в табл. 2: уровень значимости p-value <0,05.



Распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 в группе лиц, зависимых от ПАВ, и в группе лиц, эпизодически употребляющих ПАВ. * – p=0,021, ** – p=0,003.

Значение p рассчитано с поправкой Бонферрони для множественных сравнений

ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга выполнен с помощью точного теста Фишера. Данные представлены как медиана, Ме [25-й; 75-й перцентили].

Результаты. В ходе исследования оценено распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в трех группах сравнения (у лиц, зависимых от ПАВ, у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ и у лиц контрольной группы). Распределение генотипов во всех группах соответствовало закону Харди–Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в трех группах статистически значимо различались (p=0,023; табл. 1).

Таблица 2. Параметры тензоалгометрии у зависимых от ПАВ мужчин, усл. ед.

Показатель	Носители генотипа GG rs10121864 PRDM12 (n=22)	Носители генотипа AG rs10121864 PRDM12 (n=38)	Носители генотипа AA rs10121864 PRDM12 (n=25)	Значение χ^2 , p-value
БН	10,0 (7,0–12,0)	10,0 (7,0–13,5)	12,0 (9,0–12,0)	$\chi^2=1,370$, p=0,504
БВ	15,0 (15,0–16,0)	15,0 (15,0–16,0)	15,0 (15,0–17,0)	$\chi^2=3,608$, p=0,165
БН ВАШ	3,5 (2,0–5,0)	3,0 (1,5–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	$\chi^2=2,205$, p=0,332
БВ ВАШ	7,0 (6,0–8,0)	5,5 (4,0–6,5)	5,5 (4,0–6,0)	$\chi^2=7,361$, p=0,025*

При дальнейшем анализе не выявлено статистически значимых различий при сравнении группы здоровых лиц с группой лиц, зависимых от ПАВ ($\chi^2=3,629$; p=0,489), и с группой лиц, эпизодически употребляющих ПАВ ($\chi^2=4,381$; p=0,336). В то же время при попарном сравнении с использованием поправки Бонферрони было установлено, что в группе зависимых от ПАВ лиц и в группе лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, распределение частоты генотипов rs10121864 различается при уровне p=0,021, а распределение частоты аллелей исследуемого полиморфного варианта гена PRDM12 – при уровне значимости p=0,003 (см. рисунок).

Анализ данных при сравнении группы зависимых от ПАВ и группы эпизодически употребляющих ПАВ (группа риска) показал, что отношение шансов (ОШ) для мутантного аллеля А rs10121864 составило 2,52 (95% доверительный интервал, ДИ 1,42–4,50), а для гомозиготного генотипа АА – 6,66 (95% ДИ 1,50–29,54). Полученные показатели ОШ можно интерпретировать таким образом, что у лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, риск развития зависимости от ПАВ в несколько раз выше при носительстве мутантного аллеля А rs10121864 и его гомозиготного генотипа АА, чем при носительстве альтернативных генотипов.

Был проведен также анализ результатов тензоалгометрии в зависимости от носительства тех или иных генотипов полиморфного варианта PRDM12.

Таблица 3. Параметры тензоалгометрии у зависимых от ПАВ женщин, усл. ед.

Показатель	Носители генотипа GG rs10121864 PRDM12 (n=5)	Носители генотипа AG rs10121864 PRDM12 (n=9)	Носители генотипа AA rs10121864 PRDM12 (n=4)	Значение χ^2 , p-value
БН	8,0 (5,0–11,0)	4,0 (2,0–6,5)	4,0 (2,0–6,0)	$\chi^2=2,103$, p=0,349
БВ	14,0 (12,0–15,0)	12,0 (9,0–15,0)	9,0 (7,0–12,5)	$\chi^2=0,902$, p=0,637
БН ВАШ	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,5–3,0)	$\chi^2=0,591$, p=0,744
БВ ВАШ	9,5 (9,0–10,0)	6,0 (4,5–7,0)	6,0 (5,5–6,5)	$\chi^2=4,752$, p=0,093

Сравнение в группе мужчин с зависимостью от ПАВ выявило достоверные различия для показателя БВ ВАШ в зависимости от носительства различных генотипов по полиморфному варианту rs10121864 PRDM12 (табл. 2). Так, у носителей мутантного аллеля А (генотипы АА и АG) данный показатель был значимо ниже, чем у носителей генотипа GG.

Аналогичные результаты были получены в группе женщин. Сравнение по показателю БВ ВАШ в зависимости от носительства разных генотипов по полиморфному варианту rs10121864 PRDM12 выявило различия на уровне статистической тенденции у лиц женского пола, зависимых от ПАВ ($\chi^2=4,752$; p=0,093; табл. 3). Так, у лиц с зависимостью для носителей генотипа GG этот показатель составил 6,0 (4,0–7,0), а для носителей гетерозиготного аллеля АG – 5,5 (4,5–6,5). Из данных табл. 3 видно, что значение БВ ВАШ у носителей мутантного аллеля А (при генотипах АG и АА) ниже, чем у носителей генотипа GG исследуемого локуса. Различия этого показателя у лиц с разным генотипом указывают на возможный вклад гена PRDM12 в субъективное восприятие болевых ощущений.

Другие показатели болевой чувствительности статистически не различались в группах мужчин и женщин в зависимости от генотипа по локусу rs10121864 PRDM12.

Обсуждение. Исходя из полученных данных, можно предположить, что минорный аллель А rs10121864 гена PRDM12, связанный с нечувствительностью к боли [17], может вносить вклад в восприятие болевых ощущений у женщин с зависимостью от ПАВ, а также у женщин группы риска с эпизодическим употреблением ПАВ, влияя на субъективное восприятие болевых ощущений.

Полученные результаты позволяют полагать, что полиморфный вариант rs10121864 гена PRDM12 может играть роль в субъективном восприятии БВ, что делает данный локус более интересным и актуальным для исследования ноцицепции при различных патологических состояниях, связанных с изменением показателей болевой чувствительности, в частности при аддиктивных расстройствах.

Появляется все больше данных о том, что генетические факторы определяют индивидуальные различия в болевой чувствительности. В нашем раннем исследовании с определением субъективного восприятия боли на уровне статистической тенденции была выявлена ассоциация гена SCN9A, кодирующего натриевый канал NaV1.7, который преимущественно экспрессируется в ноцицептивных первичных сенсорных нейронах, где он усиливает деполаризацию [32].

Данные о влиянии генетической компоненты на изменение болевой чувствительности при аддиктивных расстройствах позволяют предположить сопряженность предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ и врожденных свойств адаптивных механизмов, включая механизмы, модулирующие боль. Предрасположенность к зависимости от ПАВ объясняется недостатком нейромедиации дофамина в системе вознаграждения, которая может быть генетически детерминирована [33, 34]. Ген PRDM12, участвующий в нейрогенезе [18, 24], может влиять на развитие заболеваний, вызванных нарушением нейромедиации. Одновременно с этим показано, что как у героинового наркоманов, так и у лиц, находящихся на длительной терапии наркотическими анальгетиками, наблюдается снижение порогов болевой чувствительности [35–38]. Таким образом, гены, связанные с болью, в том числе PRDM12, могут быть включены в механизмы, задействованные в патогенезе аддиктивных расстройств.

Индивидуальные различия болевого ответа можно использовать в качестве инструмента исследования ноцицептивных механизмов при различных патологических состояниях, в том числе при аддиктивных расстройствах, а также в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов.

Поиск факторов предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ важен не только с социальной, но и с практической точки зрения, в частности при применении наркотических анальгетиков. Поэтому исследования, посвященные изучению группы лиц, имеющих опыт употребления ПАВ, но не имеющих диагноза аддикции, особенно востребованы. В данной работе была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs10121864 гена PRDM12 с развитием зависимости от ПАВ у лиц с опытом употребления таких веществ.

Ограничения исследования. Исследование проводилось в одной точке, поэтому нельзя исключить в будущем перехода части лиц из группы риска в группу пациентов с зависимостью от ПАВ, а лиц из контрольной группы в другие группы. Частота аллелей полиморфизмов генов в разных популяциях может отличаться, поэтому полученные результаты наиболее актуальны для Сибирского региона, в котором проживают респонденты, составляющие выборку в настоящем исследовании.

Заключение. В нашей работе было показано, что аллель А и генотип АА rs10121864 гена PRDM12 ассоциированы с риском развития зависимости от ПАВ, что делает данный локус интересным для изучения в качестве фактора предрасположенности к развитию аддиктивного поведения. Также в рамках исследования было установлено, что в группе лиц, употребляющих ПАВ, у носителей аллеля А показатели

субъективного восприятия БВ ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа GG. Полученные данные свидетельствуют о значимости показателей чувствительности в развитии аддиктивных расстройств и вкладе генетической компоненты в изменение восприятия боли при данных расстройствах.

Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ №17-36-01113-ОГН «Патофизиологические параметры ноцицепции, обусловленные генетическими особенностями, как предиктор риска формирования зависимости от психоактивных веществ у лиц подростково-юношеского возраста».

ЛИТЕРАТУРА

- Смирнов АВ. Предрасположенность к аддиктивному поведению в структуре интегральной индивидуальности. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2010;(2):44–9. [Smirnov AV. Predisposition to addictive behavior in the structure of integral individuality. *Psikhopedagogika v pravookhranitel'nykh organakh*. 2010;(2):44–9. (In Russ.)].
- Фурманов ИА, Сизанов АН, Хриптович ВА. Профилактика нарушений поведения в учреждениях образования: учебно-методическое пособие. Минск: РИВШ; 2011. 250 с. [Furmanov IA, Sizanov AN, Khriptovich VA. *Profilaktika narushenii povedeniya v uchrezhdeniyakh obrazovaniya: uchebno-metodicheskoe posobie* [Prevention of disorders of behavior in educational institutions: Educational-methodical manual]. Minsk: RIVSh; 2011. 250 p.]
- Внуков ВВ, Черникова ИВ, Милютин НП и др. Молекулярные и клеточные механизмы опиоидной наркомании. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;(3):4–12. [Vnukov VV, Chernikova IV, Milyutina NP, et al. Molecular and cellular mechanisms of opium addiction. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2013;(3):4–12. (In Russ.)].
- Гуров ДЮ, Туманов ВП, Смирнов АВ и др. Морфологические изменения нейронов супраоптических ядер гипоталамуса крыс, предрасположенных к алкогольной зависимости. Современные проблемы науки и образования. 2019;(2):163. [Gurov DYU, Tumanov VP, Smirnov AV, et al. Morphological changes of neurons of supraoptic nuclei of hypothalamus of rats predisposed to alcohol dependence. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(2):163. (In Russ.)].
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan; 35(1):217–38. doi: 10.1038/npp.2009.110.
- Clarke TK, Krause K, Li T, Schumann G. An association of prodynorphin polymorphisms and opioid dependence in females in a Chinese population. *Addict Biol*. 2009 Jul;14(3):366–70. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00151.x. Epub 2009 Mar 5.
- Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:33–54. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3.
- Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*. 2008 Feb 7;57(3):432–41. doi: 10.1016/j.neuron.2007.12.019.
- Wise RA. The brain and reward. In: Lieberman JM, Cooper SJ, editors. *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford: Clarendon; 1989. P. 377–424.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. 2005 Nov;8(11):1481–9.
- Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):27–47. doi: 10.1038/npp.2009.93.
- Bailey KP. The brain's rewarding system & addiction. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2004 Jun;42(6):14–8.
- Лелевич ВВ, Курбат МН, Лелевич СВ. Нейромедиаторные механизмы опиоидной наркомании (обзор литературы). Журнал ГрГМУ. 2006;(3):12–5. [Lelevich VV, Kurbat MN, Lelevich SV. Neurotransmitter mechanisms of opiate addiction (literature review). *Zhurnal GrGMU*. 2006;(3):12–5. (In Russ.)].
- Cohen JY, Haesler S, Vong L, et al. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*. 2012 Jan 18;482(7383):85–8. doi: 10.1038/nature10754.
- Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:81–92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017. Epub 2016 May 14.
- Nevidimova TI, Batukhtina EI, Vétlugina TP, et al. Association of Cytokine Production with Hormone Level and Sensory Responses during the Formation of Psychoactive Drug Addiction in Men. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Oct;159(6):768–71. doi: 10.1007/s10517-015-3071-x. Epub 2015 Oct 31.
- Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet*. 2015 Jul;47(7):803–8. doi: 10.1038/ng.3308. Epub 2015 May 25.
- Hohenauer T, Moore AW. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development*. 2012 Jul;139(13):2267–82. doi: 10.1242/dev.070110.
- Cortes D, Holt R, de Knecht VE. Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Oct;26(5):409–417. Epub 2016 Sep 19.
- Shirane K, Kurimoto K, Yabuta Y, et al. Global landscape and regulatory principles of DNA methylation reprogramming for germ cell specification by mouse pluripotent stem cells. *Dev Cell*. 2016 Oct 10;39(1):87–103. doi: 10.1016/j.devcel.2016.08.008. Epub 2016 Sep 15.
- Kobayashi T, Zhang H, Tang WWC, et al. Principles of early human development and germ cell program from conserved model systems. *Nature*. 2017 Jun 15;546(7658):416–420. doi: 10.1038/nature22812. Epub 2017 Jun 7.
- Dickinson ME, Flenniken AM, Ji X, et al. High-throughput discovery of novel developmental phenotypes. *Nature*. 2016 Sep 22;537(7621):508–514. doi: 10.1038/nature19356. Epub 2016 Sep 14.
- Smagulova F, Brick K, Pu Y, et al. The evolutionary turnover of recombination hot spots contributes to speciation in mice. *Genes Dev*. 2016 Feb 1;30(3):266–80. doi: 10.1101/gad.270009.115.
- Kinameri E, Inoue T, Aruga J, et al. Prdm proto-oncogene transcription factor family expression and interaction with the Notch-Hes pathway in mouse neurogenesis. *PLoS One*. 2008; 3(12):e3859. doi: 10.1371/journal.pone.0003859. Epub 2008 Dec 3.
- Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells. *Development*. 2012 Jan;139(1):15–31. doi: 10.1242/dev.050849.
- Yang CM, Shinkai Y. Prdm12 is induced by retinoic acid and exhibits anti-proliferative properties through the cell cycle modulation of P19 embryonic carcinoma cells. *Cell Struct Funct*. 2013;38(2):197–206. Epub 2013 Jul 12.
- Nagy V, Cole T, Van Campenhout C, et al. The evolutionarily conserved transcription factor PRDM12 controls sensory neuron development and pain perception. *Cell Cycle*. 2015; 14(12):1799–808. doi: 10.1080/15384101.2015.1036209.
- Meehan TF, Conte N, West DB, et al. Disease model discovery from 3328 gene knock-outs by the international mouse phenotyping consortium. *Nat Genet*. 2017 Aug;49(8):1231–1238. doi: 10.1038/ng.3901. Epub 2017 Jun 26.
- Бохан НА, Мандель АИ, Иванова СА и др. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. Вопросы наркологии. 2017;(1):26–62. [Bokhan NA, Mandel' AI, Ivanova SA, et al. Old and new problems of narcology in the context of interdisciplinary research. *Voprosy narkologii*. 2017;(1):26–62. (In Russ.)].
- Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry*.

2019 Aug;24(8):1099-1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. Epub 2019 Jan 21.

31. Невидимова ТИ, Бохан НА, Коконова ДН. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов. Патент на изобретение № 2342063. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 27.12.2008 г. [Невидимова ТИ, Bokhan NA, Kokonova DN. Method of quantitative assessment of individual pain thresholds. The patent for the invention № 2342063. Registered in The state register of inventions 27.12.2008]

32. Савочкина ДН, Полтавская ЕГ. Оценка психофизиологических характеристик и полиморфизма гена SCN9A при формировании аддиктивного поведения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии.

2018;(4):11–5. [Savochkina DN, Poltavskaya EG. Assessment of psychophysiological characteristics and polymorphism of the SCN9A gene in the formation of addictive behavior. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2018;(4):11–5. (In Russ.)].

33. Kelley AE, Berridge Kent C. The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3306-11.

34. Blum K, Gold MS. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr Pharm Des*. 2011;17(12):1158-67.

35. Miller NS, Gold MS. Opiate prescription medication dependence and pain perceptions. *J Addict Dis*. 2007;26 Suppl 1:65-71. doi: 10.1300/J069v26S01_07.

36. Aniskin DB, Fink E, Prosser J, et al. The effect of pain on stroop performance in patients with opiate dependence in sustained remission. *J Addict Med*. 2011 Mar;5(1):50-6. doi: 10.1097/ADM.0b013e3181d77c07.

37. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, et al. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012 Apr;13(4):401-9. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.001. Epub 2012 Mar 15.

38. Woller SA, Moreno GL, Hart N, et al. Analgesia or addiction?: implications for morphine use after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012 May 20;29(8):1650-62. doi: 10.1089/neu.2011.2100. Epub 2012 Apr 2.

Поступила 15.08.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Гипнотерапия при пограничных психических расстройствах в условиях многопрофильного стационара

Крылов В.И., Обухов Н.В., Трофимов В.И., Солнышкина И.Э.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Рост числа пациентов с психическими расстройствами в стационарах общего профиля в условиях сокращения длительности госпитализации требует проведения диагностических и лечебных мероприятий в максимально сжатые сроки. Эффективным методом психотерапевтического лечения, способным охватить большое число больных за короткий срок, является групповая гипносуггестивная психотерапия (ГСПТ).

Цель исследования – оценка эффективности короткого курса групповой ГСПТ у пациентов многопрофильного стационара с сопутствующими основному заболеванию пограничными психическими расстройствами, а также определение влияния однократного сеанса такой терапии на состояние больных.

Пациенты и методы. Основную группу составили 78 больных, которым проводили ГСПТ, контрольную группу – 37 больных, которые ГСПТ не подвергались. Динамику психического состояния в процессе лечения оценивали с помощью перечня симптомов опросника SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised); текущее состояние пациентов – с использованием опросника САИ (самочувствие, активность, настроение), субтеста ситуационной тревоги интегративного теста тревожности (ИТТ-ст).

Результаты и обсуждение. У пациентов основной группы отмечена более выраженная степень редукции психических расстройств, особенно симптомов тревоги и депрессии, по сравнению с таковой в контрольной группе. Показано, что однократный сеанс ГСПТ положительно влияет на текущее состояние пациентов, значительно улучшая их самочувствие и уменьшая проявления тревоги. Улучшение как соматического, так и психического состояния пациентов непосредственно перед выпиской из стационара представляется важным терапевтическим и социальным фактором, в том числе для успешности амбулаторного лечения.

Заключение. Для уточнения уровня сохранности эффекта короткой интервенции с использованием ГСПТ необходимо проведение катамнестического исследования. Применение ГСПТ может быть эффективно у пациентов многопрофильного стационара.

Ключевые слова: групповая гипнотерапия; многопрофильный стационар; психосоматические расстройства; краткосрочная психотерапия.

Контакты: Никита Вячеславович Обухов; onvion24@gmail.com

Для ссылки: Крылов ВИ, Обухов НВ, Трофимов ВИ, Солнышкина ИЭ. Гипнотерапия при пограничных психических расстройствах в условиях многопрофильного стационара. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):33–38.

Hypnotherapy for borderline psychic disorders in a multidisciplinary hospital

Krylov V.I., Obukhov N.V., Trofimov V.I., Solnyshkina I.E.

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

The increase in the number of patients with mental disorders in general hospitals with the shorter patient length of stay there requires diagnostic and therapeutic measures as soon as possible. Group hypnotic suggestive psychotherapy (HSPT) is an effective psychotherapeutic technique that is capable of covering a large number of patients in a short time.

Objective: to evaluate the efficiency of short-term group HSPT in multidisciplinary hospital patients with borderline psychic disorders accompanying the underlying disease and to determine the impact of a single session of such therapy on the patients' condition.

Patients and methods. A study group consisted of 78 patients who received HSPT; a control group included 37 patients who did not have such therapy. Treatment-induced changes in their mental state were evaluated using the Symptom Checklist-90-Revised questionnaire; the patients' current state was rated with the Mood and Feelings (health, activity, and mood) questionnaire, and the situational anxiety subtest of the integrative anxiety test (IAT-st).

Results and discussion. The study group showed a more pronounced reduction in mental disorders, especially the symptoms of anxiety and depression, than that in the control group. A single HSPT session was shown to have a positive impact on the current state of patients, considerably improving their well-being and reducing the manifestations of anxiety. Improving both the somatic and mental state of patients immediately before their discharge from a hospital seems to be an important therapeutic and social factor also for successful outpatient treatment.

Conclusion. It is necessary to conduct a follow-up study to clarify how long the impact of short-term intervention using HSPT can persist. The latter can be effective in multidisciplinary hospital patients.

Keywords: group hypnotherapy; multidisciplinary hospital; psychosomatic disorders; short-term psychotherapy.

Contact: Nikita Vyacheslavovich Obukhov; onvion24@gmail.com

For reference: Krylov VI, Obukhov NV, Trofimov VI, Solnyshkina IE. Hypnotherapy for borderline psychic disorders in a multidisciplinary hospital. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):33–38.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-33-38

Увеличение числа пациентов с невротическими и психосоматическими расстройствами в стационарах общего профиля [1, 2] требует проведения диагностических и лечебных мероприятий в максимально сжатые сроки. Одним из подходов к решению этой проблемы является гипноусуггестивная психотерапия (ГСПТ). В литературе встречается ряд публикаций, в которых оценивается эффективность коротких курсов ГСПТ (2–6 сеансов) при различной психосоматической и соматопсихиатрической патологии. Так, в слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Н. Jafarizadeh и соавт. [3] уже после 2 ежедневных сеансов значимо менялось качество фоновой боли и снижался уровень тревоги, связанной с болью, у мужчин, перенесших ожоги. Т.Н. Lam и соавт. [4] сообщают об эффективности 4 еженедельных сеансов при нарушениях сна. G. Elkins и соавт. [5] указывают, что 5 сеансов гипноза (раз в неделю) снижали интенсивность приливов у пациенток, имевших в анамнезе рак груди. Такое же количество сеансов

применяла группа британских исследователей для успешного лечения синдрома раздраженного кишечника [6]. Данная патология оказалась также в фокусе внимания ученых из Нидерландов, которые провели многоцентровое исследование и установили эффективность курса из 6 сеансов ГСПТ в групповой или индивидуальной форме [7]. E. Gonzalez-Ramirez и соавт. [8] отметили положительное влияние 6 сеансов ГСПТ при легкой и умеренно выраженной депрессии.

Существуют также публикации, посвященные эффектам однократного применения ГСПТ. Большинство таких исследований связано с терапией боли. Так, в крупном метаанализе С. Kendrick и соавт. [9], включавшем исследования начиная с 1982 г., оценена эффективность ГСПТ при острой процедурной боли. Авторы указывают, что в 20 работах применялась всего 1 сессия, которая давала значимый положительный результат в 54% случаев. U. Halsband и T.G. Wolf [10] у пациентов, испытывавших страх перед стомато-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от основного диагноза, n (%)

Код	Основной диагноз	Основная группа	Контрольная группа
I67.4 I67.2 G93.4	Гипертензивная энцефалопатия Церебральный атеросклероз Энцефалопатия неуточненная	17 (21,8)	4 (10,8)
I11	Гипертензивная (гипертоническая) болезнь	10 (12,8)	5 (13,5)
J45.8 J45.1	Смешанная астма Неаллергическая астма	7 (8,97)	5 (13,5)
L40.0 L40.5	Псориаз обыкновенный Псориаз артропатический	5 (6,4)	2 (5,4)
G43 G44.4	Мигрень без ауры Головная боль, вызванная применением лекарственных средств, не классифицированная в других рубриках	5 (6,4)	0 (0)
M51.1 M51.8	Поражение межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией Другое уточненное поражение межпозвоночного диска	4 (5,1)	2 (5,4)
F45.3 G90.8	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы	4 (5,1)	1 (2,7)
K86.1	Другие хронические панкреатиты	3 (3,85)	2 (5,4)
K29.5 K29.6	Хронический гастрит неуточненный Другие гастриты	3 (3,85)	2 (5,4)
M05.3 M05.8	Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем Другие серопозитивные ревматоидные артриты	3 (3,85)	1 (2,7)
I49.4	Другая и неуточненная преждевременная деполяризация	3 (3,85)	1 (2,7)
K21.0	Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом	1 (1,28)	2 (5,4)
K57.1	Дивертикулярная болезнь тонкой кишки без прободения и абсцесса	0 (0)	2 (5,4)
G20	Болезнь Паркинсона	1 (1,28)	1 (2,7)
I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца	1 (1,28)	1 (2,7)
E11.7	Инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями	1 (1,28)	1 (2,7)
Другие диагнозы		10 (12,8)	5 (13,5)

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от диагноза психического расстройства, n (%)

Код	Диагноз	Основная группа	Контрольная группа
F06.6	Органическое (симптоматическое) астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство	18 (23)	7 (18,9)
F06.4	Органическое (симптоматическое) тревожное расстройство	13 (16,7)	2 (5,4)
F48.0	Неврастения	10 (12,8)	4 (10,8)
F43.8	Нозогенная реакция	9 (11,5)	5 (13,5)
F45+ F54	Соматоформные расстройства Психологические и поведенческие факторы, связанные с нарушениями или болезнями, классифицированными в других рубриках	6 (7,7)	4 (10,8)
F06.36	Органическое (симптоматическое) непсихотическое депрессивное расстройство	4 (5,13)	3 (8,1)
F41.1	Генерализованное тревожное расстройство	4 (5,13)	4 (10,8)
F43.2	Расстройство приспособительных реакций	4 (5,13)	3 (8,1)
F06.7	Органическое (симптоматическое) легкое когнитивное расстройство	3 (3,84)	0 (0)
Другие расстройства		7 (8,9)	5 (13,5)

логическими процедурами, описали зарегистрированные методом функциональной нейровизуализации изменения в определенных зонах мозга после короткого сеанса гипноза. А. Varabasz и М. Varabasz [11] сообщили об эффективном применении при посттравматическом стрессовом расстройстве однократной 5–6-часовой сессии с использованием абреакции. Имеются данные об успешном проведении сеанса гипноза в хирургической практике перед операцией в качестве альтернативы премедикации [12–14], что позволяет снизить выраженность пре- и постоперационной тревоги, а также во многих случаях предотвратить послеоперационные осложнения. Однако в этих исследованиях не рассматривается лечебное влияние клинического гипноза в целом на психическое и соматическое состояние больных.

Цель исследования – выявление непосредственных эффектов однократного сеанса групповой ГСПТ у пациентов многопрофильного стационара с психическими расстройствами и эффективности короткого курса такой терапии.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 115 пациентов Университетской клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». *Критерии включения:* наличие сопутствующего психического расстройства неврротического уровня; согласие на участие в исследовании. Исключались больные, имевшие выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, а также злоупотреблявшие психоактивными веществами.

Диагностика психических расстройств осуществлялась на основании критериев МКБ-10. Участники исследования случайным образом были распределены в основную (n=78) и контрольную (n=37) группы. Больным основной группы для лечения психических расстройств проводили ГСПТ (открытая группа). Частота сеансов – 3 раза в неделю, их длительность – до 60 мин. Необходимое число сеансов не регламентировалось. Перед началом сессии предла-

галось письменно сформулировать запрос на лечебное внушение в позитивной форме.

Для оценки эффективности короткого курса ГСПТ применялся опросник SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised). С целью изучения немедленных эффектов однократной ГСПТ перед каждым сеансом и после него пациенты основной группы заполняли опросник САН (самочувствие, активность, настроение) и субтест интегративного теста тревожности, оценивающий ситуационную тревогу (ИТТ-ст).

Структура сеанса включала краткое описание того, что такое внушение и гипноз, совместное обсуждение лечебных запросов. Следующими шагами были «наведение» трансового состояния и внушение. Завершался сеанс реориентацией и этапом получения обратной связи от участников группы об опыте пережитого трансового состояния и его результатах.

В основную группу вошли 11 (14,1%) мужчин и 67 (85,9%) женщин, средний возраст – 54,5±12,2 года. Контрольную группу составили 9 (24,3%) мужчин и 28 (75,7%) женщин (средний возраст – 60,86±6,3 года), которые не получали ГСПТ. В табл. 1 приведены данные о распределении пациентов основной и контрольной групп в соответствии с основным соматическим или неврологическим диагнозом.

Распространенность ассоциированных психических расстройств в основной и контрольной группах приведена в табл. 2.

На основании оценки с помощью t-критерия для независимых выборок для возраста и U-критерия Манна–Уитни для пола установлено, что по половозрастным характеристикам группы пациентов достоверно не различались (p>0,05). По числу сеансов ГСПТ пациенты основной группы распределились следующим образом: 29,5% пациентам проведено 3 сеанса; 23,1% – 4; 21,8% – 2; 10,3% – 5; 15,3% – более 5.

Таблица 3. Значимость изменения показателей опросников САН и ИТТ-ст после однократного сеанса групповой ГСПТ

Показатель	1-й сеанс (n=78)		2-й сеанс (n=78)		3-й сеанс (n=61)		4-й сеанс (n=38)		5-й сеанс (n=20)		6-й сеанс (n=12)			
	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г		
С	0	0,847	0	0,890	0	0,821	0	0,840	0	0,768	0,005	0,749	0,032	0,764
А	0	0,311	0	0,280	0,023	0,311	0,037	0,312	0,118	0,316	0,02	0,626	0,444	0,273
Н	0	0,790	0	0,715	0	0,802	0	0,828	0,003	0,580	0,006	0,731	0,003	1,000
ИТТ_О	0	0,970	0	0,980	0	0,983	0	0,983	0	0,925	0,001	1,000	0,065	0,722
ИТТэл	0	0,919	0	0,971	0	0,884	0	0,913	0,003	0,817	0,011	1,000	0,017	1,000
ИТТаст	0	0,904	0	0,888	0	0,960	0	0,835	0	0,929	0,003	0,923	0,04	0,857
ИТТфоб	0	0,816	0	0,856	0	0,863	0,003	0,704	0,07	0,590	0,003	1,000	0,497	0,286
ИТТоп	0	0,960	0	0,969	0	0,974	0	0,960	0,001	0,915	0,002	1,000	0,046	0,821
ИТТез	0	0,650	0	0,787	0	0,593	0,015	0,567	0,056	0,523	0,045	0,905	0,34	0,429

Примечание. С – самочувствие; А – активность; Н – настроение; ИТТ_О, ИТТэл, ИТТаст, ИТТфоб, ИТТоп, ИТТез – соответственно общий балл; баллы по субшкалам эмоционального дискомфорта; астения; фобии; оценки перспектив и социальных зашиг; р – число отчетов для данного сеанса. Здесь и в табл. 4: р – статистическая значимость; г – размер эффекта, выраженный как коэффициент ранговой бисериальной корреляции для связанных выборок.

Сравнительная оценка расстройств по SCL-90-R до и после лечения выполнена с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ SPSS 25.0 и JASP 0.9.2.0. Непосредственные эффекты однократного сеанса гипноза в основной группе оценивали путем сравнения показателей опросников САН и ИТТ-ст до и после сеанса ГСПТ с использованием критерия Уилкоксона и с расчетом величины эффекта (95% доверительный интервал, ДИ) как ранговой бисериальной корреляции – г (табл. 3) для двух зависимых выборок по простой разностной формуле D.S. Kerby [15].

Результаты. Оценка эффектов однократного сеанса ГСПТ. С этой целью применены два подхода к оценке: 1) анализ отчетов по опроснику САН и субтесту ИТТ-ст суммарно по всем сеансам (n=316); 2) анализ отчетов для каждого сеанса в отдельности. Данные оценки на основании этих двух подходов представлены в табл. 3, для иллюстрации второго подхода приведены данные только по первым 6 сеансам.

Как видно, результаты комплексной оценки (n=316) во многом совпадают с показателями по сеансам: максимальные изменения были достигнуты по общему баллу ИТТ-ст, баллам эмоционального дискомфорта и оценки перспектив. Наименьшие изменения зарегистрированы по шкале активности опросника САН.

Оценка эффекта короткого курса ГСПТ. Количественные показатели выраженности психических нарушений по опроснику SCL-90-R в основной и контрольной группах до начала терапии значимо не различались. При сравнении результатов опросника, полученных после консультации психотерапевта с результатами перед выпиской с помощью критерия Уилкоксона установлено, что в основной группе наблюдалась значимая редукция симптомов по всем шкалам и интегральным индексам (p<0,001) с максимумом по шкале тревоги, депрессии и индексам GSI и PSI. (табл. 4). Степень редукции симптомов оценивали посредством расчета размера эффекта (95% ДИ) как показатель ранговой бисериальной корреляции – г (см. табл. 4) для двух зависимых выборок по простой разностной формуле [15]. В контрольной группе также была получена значимая редукция симптомов по всем шкалам, кроме шкалы фобии. Однако, как видно из табл. 4, размер эффекта в основной группе был больше, чем в контрольной, практически по всем шкалам и индексам опросника, за исключением шкалы паранойи и индекса PSI.

Также была оценена степень редукции симптомов как разность между результатами до и после лечения с последующим ее сравнением между группами с помощью U-критерия Манна–Уитни (табл. 5). Как следует из табл. 5, для всей выборки степень редукции симптомов значимо различалась по шкалам депрессии, тревоги и индексам GSI и PDSI. Очевидно, что для достижения полного эффекта 2 сеансов ГСПТ может быть недостаточно. В связи с данной гипотезой был проведен анализ эффекта после исключения из основной группы больных, которым проведено 2 сеанса психотерапии. Размер эффекта для шкал и индексов, по которым получено значимое различие уровня редукции симптомов в двух группах, увеличился, а также статистически значимым стало различие редукции симптомов между группами по индексу PSI, что может указывать на большую эффективность более 2 сеансов ГСПТ (см. табл. 5).

Таблица 4. Значимость редукции симптомов по шкалам и индексам опросника SCL-90-R

Шкала	Основная группа		Контрольная группа	
	р	г	р	г
SOM	0	0,855	0	0,773
OC	0	0,751	0,01	0,510
INT	0	0,720	0,005	0,572
DEP	0	0,881	0	0,809
ANX	0	0,904	0,011	0,527
HOS	0	0,713	0,024	0,504
PHOB	0	0,768	0,33	0,222
PAR	0,001	0,508	0,031	0,503
PSY	0	0,737	0,008	0,630
Дополнительные вопросы	0	0,769	0,009	0,513
GSI	0	0,834	0	0,731
PSI	0	0,830	0	0,838
PDSI	0	0,782	0,007	0,512

Обсуждение. Результаты, полученные нами при оценке эффекта одной сессии ГСПТ, в целом соотносятся с материалами современных публикаций и дополняют их [3, 4, 7–12]. Мишенями однократного сеанса гипноза в этих исследованиях являлись симптомы и синдромы пограничных психических расстройств, которые также наиболее значимо отреагировали на проведенную нами терапию: например, тревога, представленная в одном из исследований в виде специфического фобического расстройства – боязни стоматологических процедур (dental phobia) [10], а в другом – в виде посттравматического стрессового расстройства [11]. В ряде сообщений об использовании сеанса ГСПТ в хирургической практике отмечено, что сессия позволяет снизить выраженность пре- и постоперационной тревоги [12–14]. Таким образом, наши данные о максимальных изменениях по общему баллу ИТТ-ст, баллам эмоционального дискомфорта и оценки перспектив также позволяют сделать вывод о способности сеанса ГСПТ редуцировать тревожные проявления, улучшать самочувствие и настроение больных. Несмотря на предполагаемую нестабильность подобных эффектов при однократной интервенции, их достижение может быть полезным при текущей госпитализации, к примеру, для немедикаментозного купирования тревожного состояния, острых нозогенных реакций на стресс, которые нередки у пациентов многопрофильного стационара, улучшения переносимости процедур, повышения комплаенса и мотивации на преодоление основного заболевания. Наименьшие изменения, отмеченные в нашем исследовании по шкале активности опросника САН, могут быть связаны с релаксацией во время сеанса и состоянием посттрансового вялости и пассивности после выхода пациента из транса.

Полученные данные об эффективности короткого курса ГСПТ также могут соотноситься с результатами меж-

Таблица 5. Значимость различий степени редукции симптомов по опроснику SCL-90-R между основной и контрольной группами

Разность по шкале	Вся выборка		Исключены пациенты, посетившие только 2 сеанса (n=61)	
	р	г	р	г
ΔSOM	0,206	0,147	0,169	0,167
ΔOC	0,091	0,196	0,056	0,231
ΔINT	0,118	0,181	0,083	0,210
ΔDEP	0,006	0,318	0,003	0,356
ΔANX	0,013	0,286	0,016	0,292
ΔHOS	0,136	0,171	0,167	0,165
ΔPHOB	0,056	0,217	0,057	0,225
ΔPAR	0,915	0,012	0,768	0,035
ΔPSY	0,287	0,121	0,307	0,121
Δ Дополнительные вопросы	0,160	0,163	0,239	0,143
ΔGSI	0,016	0,278	0,007	0,325
ΔPSI	0,064	0,214	0,041	0,248
ΔPDSI	0,007	0,312	<0,001	0,403

Примечание. г – размер эффекта, выраженный как коэффициент ранговой бисериальной корреляции для независимых выборок; представлено число больных основной группы (n=61) после исключения пациентов, посетивших только 2 сеанса ГСПТ.

дународных исследований гипнотерапии длительностью до 6 сессий при различной психической патологии в общемедицинской практике. Так, в последние годы внимание исследователей, как уже было указано, было привлечено к фоновой боли и тревоге, связанной с болью, у мужчин, перенесших ожоги [3], инсомнии [4], приливам у пациенток, имевших в анамнезе рак груди [5], синдрому раздраженного кишечника [6,7], легкой и умеренно выраженной депрессии [8]. В отличие от нашего исследования, в этих работах короткие терапевтические курсы использовались исключительно для решения конкретной задачи (в частности, для ослабления болевого синдрома либо страха перед предстоящей операцией или лечения определенного расстройства), при этом не рассматривалось влияние клинического гипноза на психическое состояние пациентов в целом. Однако описанные в этих публикациях терапевтические эффекты тесно связаны с ослаблением тревожно-депрессивной симптоматики, что также обнаружено и нами при оценке редукции симптомов по отдельным шкалам SCL-90-R в процессе стационарного лечения. При этом снижение баллов по интегральным индексам опросника может указывать на то, что короткий курс гипнотерапии положительно повлиял не только на отдельно взятое патологическое состояние, но и на выраженность пограничных психических расстройств в целом. Улучшение как соматического, так и психического состояния пациентов непосредственно

перед выпиской из стационара представляется очень важным терапевтическим и социальным фактором, в том числе для успешности амбулаторного лечения. Для уточнения уровня сохранности эффекта короткой интервенции с использованием ГСПТ необходимо проведение катamnестического исследования.

Заключение. На основании полученных данных можно полагать, что однократный сеанс ГСПТ способен по-ложительно влиять на текущее состояние пациентов,

улучшая их самочувствие и вызывая быстрый противотре-вожный эффект. Применение короткого курса (3–5 сеан-сов) ГСПТ в многопрофильном стационаре у пациентов с разнообразной соматической и неврологической патоло-гией целесообразно, так как этот метод позволяет умень-шить выраженность сопутствующих основному диагнозу пограничных психических расстройств, обеспечить ре-дукцию тревожных и депрессивных симптомов в процессе госпитализации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Синенченко АГ. Распространённость пси-хической патологии у пациентов многопро-фильного стационара скорой помощи. Здо-ровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016;11(2):620. [Sinchenko AG. Prevalence of mental disor-ders in patients admitted to a multidisciplinary hospital ambulance. *Zdorov'e – osnova che-lovescheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2016;11(2):620. (In Russ.)].
2. Федотов ДД, Шешенин ВС, Полищук ЮИ и др. Психические расстройства у пациен-тов пожилого возраста, находящихся на ле-чении в многопрофильном стационаре. Ме-дицина экстремальных ситуаций. 2016;(2): 37–44. [Fedotov DD, Sheshenin VS, Polischuk YuI, et al. Mental disorders in elderly people receiving medical treatment at a multi-disciplinary hospital. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2016;(2):37–44. (In Russ.)].
3. Jafarizadeh H, Lotfi M, Ajoudani F, et al. Hypnosis for reduction of background pain and pain anxiety in men with burns: A blinded, ran-domised, placebo-controlled study. *Burns*. 2018 Feb;44(1):108–117. doi: 10.1016/j.burns.2017. 06.001. Epub 2017 Aug 8.
4. Lam TH, Chung KF, Lee CT, et al. Hypnotherapy for Insomnia: A Randomized Controlled Trial Comparing Generic and Disease-Specific Suggestions. *Complement Ther Med*. 2018 Dec;41:231–239. doi: 10.1016/j.ctim. 2018.10.008. Epub 2018 Oct 9.
5. Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. Randomized Trial of a Hypnosis Intervention for Treatment of Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1; 26(31):5022–6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6389. Epub 2008 Sep 22.
6. Roberts L, Wilson S, Singh S, et al. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syn-drome: piloting a primary care-based ran-domised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2006 Feb;56(523):115–21.
7. Flik C, Rood Y, Laan W, et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome: A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 4(1):20–31. doi: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;4(1):20–31. doi: 10.1016/S2468–1253(18)30310–8. Epub 2018 Nov 23.
8. Gonzalez-Ramirez E, Carrillo-Montoya T, Garcia-Vega ML, et al. Effectiveness of hypno-sis therapy and Gestalt therapy as depression treatments. *Clinica y Salud*. 2017;28(1):33–7. doi: 10.1016/j.clysa.2016.11.001
9. Kendrick C, Sliwinski J, Yu Y, et al. Hypnosis for acute procedural pain: A Critical Review. *Int J Clin Exp Hypn*. 2016;64(1):75–115. doi: 10.1080/00207144.2015.1099405.
10. Halsband U, Wolf TG. Functional changes in brain activity after hypnosis in patients with dental phobia. *J Physiol Paris*. 2015 Dec; 109(4–6):131–142. doi: 10.1016/j.jphysparis. 2016.10.001. Epub 2016 Oct 6.
11. Barabasz A, Barabasz M. Hypnosis for PTSD: Evidence based placebo-controlled studies. <https://www.omicsonline.org/open-access/hypnosis-for-ptsd-evidence-based-placebocontrolled-studies-2167-1222.1000S4-006.php?aid=21055>
12. Akgul A, Guner B, Bxrak M, et al. The Beneficial Effect of Hypnosis in Elective Cardiac Surgery: A Preliminary Study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct;64(7):581–588. Epub 2016 Apr 4.
13. Calipel S, Lucas-Polomeni MM, Wodey E, et al. Premedication in children: hypnosis ver-sus midazolam. *Paediatr Anaesth*. 2005 Apr; 15(4):275–81.
14. Saadat H, Drummond-Lewis J, Maranets I, et al. Hypnosis reduces preoperative anxiety in adult patients. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5): 1394–6.
15. Kerby DS. The simple difference formula: an approach to teaching nonparametric correla-tion. *Comprehensive Psychology*. 2014; 3(1): 1–9. doi: 10.2466/11.it.3.1

Поступила 15.10.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончатель-ной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окон-чательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Сравнительная эффективность и переносимость центральных миорелаксантов у пациентов пожилого возраста с неспецифической скелетно-мышечной болью

Горенков Р.В.¹, Дадашева М.Н.², Золотовская И.А.³, Круглов В.А.²

¹Высшая школа управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2; ²129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, стр. 1; ³443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Цель исследования — оценка клинической эффективности и переносимости отечественного толперизона (калмирекс) в сравнении с тизанидином и баклофеном в терапии острой неспецифической скелетно-мышечной боли (НСМБ) у лиц пожилого возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 135 больных пожилого возраста (60–75 лет) с острой НСМБ. Для купирования болевого синдрома всем пациентам назначали нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки после еды в форме суспензии. Пациенты были рандомизированы случайным методом конвертов на три группы, каждая из которых принимала миорелаксант в таблетированной форме в течение 15 дней: группа 1 получала отечественный толперизон (калмирекс) в дозе 150 мг 3 раза в сутки; группа 2 — тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в сутки; группа 3 — баклофен в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Оценку болевого синдрома осуществляли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Обязательными были измерение артериального давления с проведением ортостатической пробы, проверка координаторной системы, регистрация нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение. На фоне лечения во всех группах наблюдался существенный регресс болевого синдрома по ВАШ через 15 дней: в группе 1 — с 68 до 14 баллов, в группе 2 — с 64 до 17 баллов, в группе 3 — с 62 до 18 баллов (без достоверных различий между группами). НЯ чаще встречались у пациентов групп 2 и 3, которые получали тизанидин или баклофен. Ортостатическая гипотензия зарегистрирована у 3 пациентов, принимавших баклофен. Отмечены высокая безопасность и хорошая переносимость комбинации нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) и миорелаксанта в группе пациентов, леченных калмирексом.

Хотя миорелаксанты обеспечивают клинически значимое облегчение боли в краткосрочной перспективе при острой неспецифической боли в спине, необходимо учитывать развитие возможных НЯ на фоне их приема у пожилых пациентов, что связано с замедленными метаболическими реакциями, снижением печеночного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также увеличением числа заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов.

Заключение. Терапия острой НСМБ у лиц пожилого возраста НПВП и центральными миорелаксантами требует особой осторожности из-за возможного развития НЯ, которые реже наблюдаются при приеме калмирекса, чем при использовании тизанидина и баклофена.

Ключевые слова: острая неспецифическая скелетно-мышечная боль; центральные миорелаксанты; нимесулид (немулескс); толперизон (калмирекс); тизанидин; баклофен.

Контакты: Марина Николаевна Дадашева; donveles777@inbox.ru

Для ссылки: Горенков РВ, Дадашева МН, Золотовская ИА, Круглов ВА. Сравнительная эффективность и переносимость центральных миорелаксантов у пациентов пожилого возраста с неспецифической скелетно-мышечной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):39–44.

Comparative efficacy and tolerance of centrally acting muscle relaxants in elderly patients with nonspecific musculoskeletal pain

Gorenkov R.V.¹, Dadasheva M.N.², Zolotovskaya I.A.³, Kruglov V.A.²

¹Higher School of Health Management, Institute of Healthcare Leadership and Management, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ³Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110; ³89, Chapaevskaya St., Samara 443099

Objective: to evaluate the clinical efficacy and tolerability of the Russian drug tolperisone (calmyrex) versus tizanidine and baclofen in the therapy of acute nonspecific musculoskeletal pain (NSMSP) in the elderly.

Patients and methods. Examinations were made in 135 elderly (60–75-year-old) patients with acute NSMSP. To relieve pain syndrome, all the patients were prescribed nimesulide suspension 100 mg twice a day after meals. The patients were randomized using an envelope method to three groups, each of which took a muscle relaxant as tablets for 15 days: Group 1 received the Russian drug tolperisone (calmyrex) 150 mg thrice a day; Group 2 used tizanidine 2 mg thrice a day; Group 3 had baclofen 10 mg twice a day. Pain syndrome was rated on a visual analogue scale (VAS). To measure orthostatic blood pressure, to check the coordinator system, and to record adverse events (AEs) were mandatory.

Results and discussion. At 15 days, treatment substantially reversed pain syndrome according to VAS scores in all the groups: from 68 to 14 in Group 1, from 64 to 17 in Group 2, and from 62 to 18 in Group 3 (without significant differences between the groups). AEs were more common

in Groups 2 and 3 patients who received tizanidine or baclofen. Orthostatic hypotension was reported in 3 patients taking baclofen. The high safety and good tolerability of a combination of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and a muscle relaxant were noted in the calmyrex group.

Although muscle relaxants ensure clinically significant short-term pain relief in acute nonspecific back pain, it is necessary to take into account that elderly patient can develop AEs when taking the drugs, which is associated with delayed metabolic reactions, reduced hepatic blood flow and glomerular filtration rate, and a larger number of diseases and used medications.

Conclusion. Therapy with NSAIDs and centrally acting muscle relaxants for acute NSMSP in elderly people calls for special precautions due to the fact that there may be AEs that are less likely to occur with calmyrex than with tizanidine and baclofen.

Keywords: acute nonspecific musculoskeletal pain; centrally acting muscle relaxants; nimesulide (nemulex); tolperisone (calmyrex); tizanidine; baclofen.

Contact: Marina Nikolaevna Dadasheva; donveles777@inbox.ru

For reference: Gorenkov RV, Dadasheva MN, Zolotovskaya IA, Kruglov VA. Comparative efficacy and tolerance of centrally acting muscle relaxants in elderly patients with nonspecific musculoskeletal pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):39–44.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-39-44

Острая неспецифическая скелетно-мышечная боль (НСМБ) – частая причина обращения к врачу пациентов пожилого возраста. По данным статистики, у лиц пожилого возраста среди всех острых и хронических болевых синдромов на острую НСМБ приходится около 30%. Боль в пояснице наиболее распространена в пожилом возрасте и может быть вызвана разными факторами [1–4]. Острая НСМБ, независимо от ее интенсивности и длительности, снижает двигательную активность и качество жизни пациентов, может быть причиной травматизма, когнитивных расстройств, депрессии, а также приводить к нарушению функции внутренних органов [5, 6]. В острый период следует избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в фиксированной позе. Умеренная физическая нагрузка необходима для улучшения состояния. С увеличением продолжительности жизни и постарением населения важность данной проблемы будет неуклонно возрастать. В связи с этим быстрое и адекватное лечение острой НСМБ является актуальной практической задачей современной медицины и имеет не только клиническое, но и социальное значение [4–8].

Для успешной терапии острой НСМБ наиболее эффективным и патогенетически обоснованным является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов центрального действия [8, 9]. В то же время сравнительные исследования у пациентов пожилого возраста с острой НСМБ, одновременно принимающих НПВП и миорелаксанты, немногочисленны, а их данные противоречивы.

Цель настоящей работы – оценка клинической эффективности и переносимости отечественного толперизона (калмирек) в сравнении с тизанидином и баклофеном при терапии НСМБ у лиц пожилого возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 135 больных пожилого возраста с диагнозом НСМБ. Для купирования болевого синдрома всем пациентам назначали нимесулид (немулес) в дозе 100 мг 2 раза в сутки после еды в форме суспензии. Пациенты были рандомизированы случайным методом конвертов на три группы, в течение 15 дней получавшие разные миорелаксанты в таблетированной форме: группа 1 (n=45) – отечественный толперизон (калмирек) в дозе 150 мг 3 раза в сутки; группа 2 (n=45) – тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в сутки; группа 3 (n=45) – баклофен в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 60 до 75 лет; наличие подтвержденного диагноза острой НСМБ; болевой синдром по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ) боли >40 мм; отсутствие противопоказаний к назначению препаратов; подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания внутренних органов, ортостатическая гипотензия.

В процессе лечения пациенты осуществляли три визита (V) к врачу. V₁ – включение в исследование, сбор демографических данных и медицинского анамнеза, проведение физикального обследования: измерение артериального давления (АД) с выполнением ортостатической пробы, определение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Болевой синдром оценивали по ВАШ, степень повышения мышечного тонуса – по 3-балльной шкале. V₂ (на 5-й день терапии) – определение выраженности болевого синдрома по ВАШ, наличия побочных нежелательных явлений (НЯ). V₃ (на 15-й день терапии) – измерение офисного АД, ЧСС, проведение ортостатической пробы, выявление НЯ, оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ и степени мышечного тонуса. Эффективность лечения оценивалась пациентом и врачом во время V₃ как значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта; ухудшение.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применяли классический критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Основные клинико-демографические характеристики пациентов в группах на момент включения представлены в табл. 1. Отмечено, что во время V₁ болевой синдром по ВАШ и показатель мышечного тонуса не имели статистически значимых различий, что позволило признать равноценность групп по основным клиническим характеристикам. В группе 1 по сравнению с группой 3 преобладали лица более старшего возраста. Имелись статистически незначимые различия по гендерному признаку: так, в группе 2 мужчин и женщин было практически поровну, а в группах 1 и 3 преобладали лица мужского пола, особенно в группе 1. Длительность болевого синдрома перед началом наблюдения во всех группах составляла не более 11 дней. На момент V₁ выраженность болевого синдрома и степень мышечного тонуса были максимальны в группе 1 и минимальны в группе 3.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов трех групп на момент включения

Показатель	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=45)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст, годы	68,9 [69,1; 75,0]	67,1 [61,2; 79,4]	66,2 [60,0; 75]	0,233	0,090	0,215
Мужчины/ женщины	26/19	16/29	22/23	0,234	0,268	0,245
Длительность боли, сут	7,3 [7,0; 11,0]	6,9 [5,0; 10,0]	6,1 [7,0; 11,0]	0,211	0,080	0,245

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: количественные признаки представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]; p – значимость различий между пациентами в исследуемых группах.

Динамика клинических показателей в период наблюдения представлена в табл. 2. Так, на фоне лечения ко времени V₂ отмечался значительный регресс болевого синдрома во всех трех группах, однако более выраженная, статистически значимая динамика зафиксирована в группе 3, а наименьшая – в группе 1, поскольку это была самая сложная группа по всем показателям. К окончанию курса лечения (V₃) статистически значимая эффективность терапии наблюдалась во всех трех группах, однако максимальная статистически значимая редукция боли и мышечного тонуса отмечена в группе 1. Благодаря эффекту миорелаксантов уже на 5-й день лечения 19 больных отказались от приема НПВП: 9 (максимальное число) – в группе 1; 6 – в группе 2 и 4 – в группе 3.

В процессе наблюдения за пациентами изучали влияние миорелаксантов на координаторную систему – во время V₁ и V₃ оценивали устойчивость в позе Ромберга и выполнение координаторных проб (пальценосовой и пяточно-коленной). Умеренные (в пределах возрастных изменений) неустойчивость и легкие координаторные нарушения отмечались на момент V₁ у пациентов всех трех групп; на фоне приема миорелаксантов число больных, у которых выявлялись неустойчивость в позе Ромберга и координаторные на-

рушения, в группе 1 не изменилось, в группе 3 увеличилось с 5 до 11, а в группе 3 – с 3 до 9. Миорелаксанты практически не изменяли ЧСС, однако у некоторых пациентов отмечалась тенденция к брадикардии при приеме тизанидина и баклофена. Динамика показателей АД при выполнении ортостатической пробы представлена в табл. 3. У 46 пациентов во время V₂ на фоне терапии были выявлены различные НЯ. В группе 1 жалобы отмечались реже, чем в других группах: у 1 пациента – головная боль, у 4 – сухость во рту, у 2 – общая слабость. Все симптомы были легкими, непродолжительными и не требовали медикаментозной коррекции. На момент V₃ только у 4 пациентов сохранялась непродолжительная легкая тошнота после приема препарата. В группе 2 было больше всего пациентов, у которых возникли НЯ: во время V₂ на сонливость и слабость после сна указали 5 больных, из-за чего пришлось длительно титровать дозу тизанидина, однако умеренная седация сохранялась до окончания его приема. У 8 пациентов отмечалось головокружение, которое уменьшилось к 8–10-му дню наблюдения, у 5 – сухость слизистых оболочек. На момент V₃ 4 пациента предъявляли жалобы на утреннюю седацию, 7 – на общую слабость и сухость слизистых оболочек. В группе 3 во время V₂ 8 пациентов беспокоили общая слабость, головокружение, 5 – сухость во рту, 3 – умеренная неустойчивость при ходьбе. К V₃ у 4 больных имелись сухость во рту, у 3 – общая слабость, головокружение, «мушки» перед глазами.

На момент V₁ и V₃ у пациентов всех трех групп не выявлено статистически значимых различий в показателях систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. В 3 случаях в группе 3 отмечалась ортостатическая гипотензия наряду с жалобами на слабость, головокружение, «мушки» перед глазами, во время V₃ при переходе из положения лежа в положение стоя у 1 пациента САД снижалось на 25 мм рт. ст. (со 130 до 105 мм рт. ст.), ДАД – на 15 мм рт. ст. (с 85 до 70 мм рт. ст.), еще у 2 пациентов – соответственно на 30 мм рт. ст. (со 130 до 100 мм рт. ст.) и 20 мм рт. ст. (с 90 до 70 мм рт. ст.).

В конце наблюдения проводилась оценка пациентами и врачами результатов лечения (табл. 4, 5). Согласно полученным данным, и врачи, и пациенты высоко оценили переносимость лечения калмирексом (рис. 1, 2).

Обсуждение. Значительное постарение населения во всем мире уже в ближайшие десятилетия приведет к увеличению числа лиц с НСМБ. В связи с этим ком-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов трех групп

Показатель	Визит	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=45)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Боль по ВАШ, мм	V ₁	68,4 [50,3; 80,2]	63,5 [50,4; 80,2]	61,6 [50,5; 80,7]	0,32	0,07	0,02
	V ₂	42,0 [10,2; 60,3]	37,56 [10,3; 50,2]	38,72 [10,1; 50,2]	0,15	0,24	0,35
	V ₃	14,2 [0,4; 40,3]	17,22 [0,8; 40,1]	18,07 [0,3; 40,6]	0,65	0,048	0,45
Мышечный тонус, баллы	V ₁	2,8 [2,2; 3,0]	2,9 [2,2; 3,0]	2,9 [2,3; 3,0]	0,23	0,19	0,24
	V ₃	1,2 [1,0; 2,0]	1,9 [1,3; 2,4]	1,4 [1,1; 2,0]	0,45	0,35	0,25
ЧСС, в минуту	V ₁	74,7 [72,2; 78,6]	75,9 [64,2; 85,3]	73,3 [64,1; 78,2]	0,34	0,23	0,19
	V ₂	72,7 [70,1; 76,0]	71,6 [72,3; 80,0]	72,1 [66,5; 76,2]	0,33	0,24	0,56
	V ₃	72,9 [70,3; 76,2]	71,4 [75,4; 80,1]	70,9 [65,3; 76,2]	0,33	0,23	0,55
Побочные симптомы, n	V ₁	0	0	0	–	–	–
	V ₂	7	18	16	0,031	0,038	0,45
	V ₃	4	11	7	0,022	0,047	0,063

плексное назначение НПВП и миорелаксантов центрального действия лицам пожилого возраста и переносимость такого лечения будут требовать дальнейшего изучения и проведения клинических исследований [9–12].

Несмотря на широкое применение миорелаксантов в реальной клинической практике, имеются различные мнения о целесообразности назначения данного класса ЛС при НСМБ. Более 15 лет назад, в 2003 г., был опубликован полный обзор, посвященный лечению миорелаксантами неспецифической боли в нижней части спины [13]. Сильная сторона этого обзора – всеобъемлющая оценка ЛС, которые широко используются для управления болью в нижней части спины. Авторы указывают, что миорелаксанты обеспечивают клинически значимое облегчение боли в краткосрочной перспективе при острой неспецифической боли в спине. Но сегодня очевидно, что необходимо учитывать не только эффект этих препаратов, но и развитие возможных НЯ, обусловленных возрастными изменениями, связанными с замедленными метаболическими реакциями, снижением печеночного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Особенно актуально это для стареющей популяции, в которой увеличивается число заболеваний и принимаемых ЛС, что также способствует высокой вероятности развития НЯ [14–17].

В реальной клинической практике используются следующие миорелаксанты центрального генеза: толперизон, тизанидин, баклофен. Толперизон обладает центральными н-холиноблокирующими свойствами, а также слабым спазмолитическим и сосудорасширяющим действием. На основании проведенных клинических исследований эффективности и переносимости толперизона был сделан вывод о том, что он является действенным и безопасным препаратом с минимальными побочными симптомами у молодых пациентов и рядом побочных симптомов (головокружение, сухость во рту, тошнота и др.) у лиц пожилого возраста. Тизанидин стимулирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы спинного мозга, подавляет высвобождение медиаторных аминокислот, которые стимулируют NMDA-рецепторы, что способствует угнетению полисинаптической передачи возбуждения в спинном

Таблица 3. Динамика показателей АД при выполнении ортостатической пробы у пациентов трех групп

Показатель	Визит	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=45)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
САД:							
в положении лежа	V ₁	126,8 [110,3; 130,1]	128,3 [110,1; 140,2]	125,9 [115,3; 140,2]	0,92	0,83	0,19
	V ₃	119,9 [110,3; 130,2]	118,4 [70,2; 120,2]	103,61 [90,2; 110,2]	0,07	0,02	0,01
в положении стоя	V ₁	122,0 [120,1; 130,2]	112,0 [100,2; 120,1]	115,9 [110,3; 120,3]	0,01	0,03	0,74
	V ₃	124,0 [110,3; 130,2]	98,8 [90,1; 110,2]	100,5 [90,1; 110,3]	0,02	0,03	0,41
ДАД:							
в положении лежа	V ₁	81,9 [75,2; 85,2]	82,5 [70,5; 85,1]	73,1 [64,3; 78,1]	0,62	0,85	0,77
	V ₃	77,2 [70,2; 90,1]	80,44 [75,2; 90,3]	70,49 [65,3; 75,3]	0,03	0,28	0,56
в положении стоя	V ₁	75,3 [70,1; 85,2]	73,1 [65,1; 85,1]	66,6 [60,3; 80,2]	0,08	0,12	0,24
	V ₃	70,3 [65,3; 80,4]	79,1 [70,1; 85,0]	72,8 [66,0; 76,8]	0,03	0,05	0,09

Таблица 4. Оценка эффективности лечения НСМБ пациентами

Оценка	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=45)
Значительное улучшение	24	23	22
Улучшение	20	17	16
Отсутствие эффекта	1	5	4
Ухудшение	–	2	3

Таблица 5. Оценка эффективности лечения НСМБ врачами

Оценка	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=45)
Значительное улучшение	25	22	22
Улучшение	17	17	18
Отсутствие эффекта	3	6	2
Ухудшение	–	2	3

мозге, осуществляющей регуляцию тонуса скелетной мускулатуры, и в результате – снижению мышечного тонуса. В клинической практике при приеме тизанидина, особенно у лиц пожилого возраста, возможны мышечная слабость, сонливость, брадикардия, снижение АД, в связи с чем дозу препарата рекомендуют увеличивать постепенно [18–20]. Баклофен – агонист GABA_B-рецепторов, уменьшает возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляет промежуточные нейроны, угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов. Не влияет на передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. В клинической практике при приеме баклофена у лиц пожилого воз-

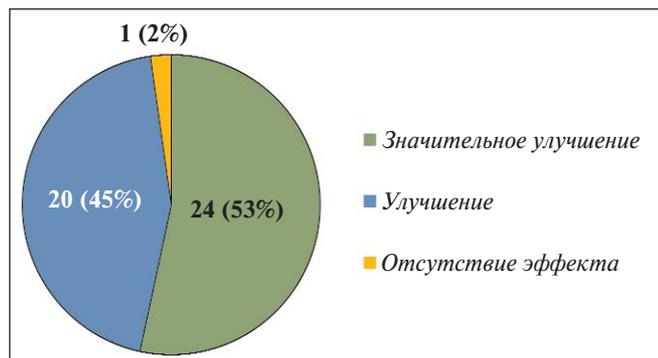


Рис. 1. Оценка лечения калмирексом, по мнению пациентов с НСМБ

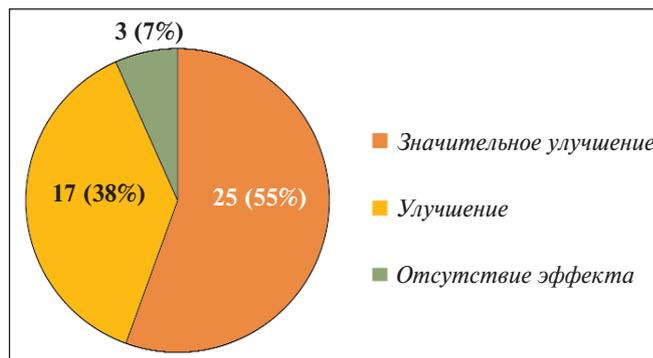


Рис. 2. Оценка лечения НСМБ калмирексом, по мнению врачей

раста описаны случаи снижения АД, развития головокружения, при резкой отмене препарата — возникновения спутанности сознания вплоть до галлюцинаций [21].

Результаты нашего исследования показали эффективность комбинации НПВП с различными центральными миорелаксантами в отношении снижения боли. У пациентов, принимавших калмирекс, наблюдалось существенно меньшее число НЯ, чем у пациентов, получавших тизанидин или баклофен. Необходимо отметить, что у лиц пожилого возраста снижена способность барорецепторов сердца и артерий шеи регулировать АД, что может привести к развитию ортостатической гипотензии, которая представляет собой серьезную проблему, являясь фактором риска травматизма, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. Существует мнение, что к препаратам, которые могут спровоцировать медикаментозную ортостатическую гипотензию, относятся и миорелаксанты. При появлении жалоб на головокружение, общую слабость, ощущение «легкости» в голове или полубморочного состояния всем пациентам проводили ортостатическую пробу: измеряли АД сначала в положении лежа, а затем в течение 3 мин в положении стоя. Ортостатическая гипотензия диагностируется при снижении САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. [22, 23]. До включения в исследование всем пациентам проводили ортостатическую пробу, в результате 5 пациентов не вошли в наблюдательную программу. У 3 пациентов из группы 3, принимавших баклофен, была выявлена ортостатическая гипотензия. Наряду с жалобами на слабость, головокружение, «мушки» перед глазами во время V₃ при переходе из положения лежа в положение стоя у них отмечалось снижение САД > 20 мм рт. ст. и ДАД > 10 мм рт. ст.

Нарушения равновесия и координации часто встречаются у пожилых пациентов, что значительно снижает каче-

ство жизни, является причиной падений, может усиливать различными ЛС, в том числе миорелаксантами.

В ряде исследований у пациентов пожилого возраста при приеме баклофена отмечалось значительно больше побочных симптомов, чем при терапии другими миорелаксантами, особенно толперизоном. Пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, снижение АД, нарушение координации. Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что у лиц пожилого возраста могут наблюдаться повышенная утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна в виде сонливости, брадикардия, снижение АД, в связи с чем дозу тизанидина рекомендуют увеличивать постепенно; при резкой отмене препарата, особенно если назначались высокие дозы, возможны тахикардия, повышение АД [24, 25].

Следует указать, что стратегия использования миорелаксантов при НСМБ в сочетании с умеренной физической нагрузкой может иметь синергетический эффект и будущие исследования должны быть сосредоточены на оценке преимуществ такого подхода.

Заключение. Лечение НСМБ является актуальной медицинской и социальной проблемой. Включение в терапию миорелаксантов центрального генеза позволяет не только уменьшить мышечное напряжение, но и сократить продолжительность курса лечения НПВП и тем самым снизить риск развития НЯ. Однако сами миорелаксанты следует назначать с осторожностью из-за возможного развития ортостатической гипотензии, утренней седации, координаторных нарушений, которые могут стать причиной травматизма. Проведенное наблюдение показало, что пациенты пожилого возраста из всех миорелаксантов лучше переносили калмирекс, что позволяет считать его наиболее безопасным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel K, Guralnik J, Dansie E, Turk D. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2649-57. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.029.

2. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль. Практическое руководство для врачей. Москва: Издательство РАМН; 2011. 565 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol'*.

Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei [Pain. Practical guide for doctors]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2011. 565 p.]

3. Weiner DK, Fang M, Gentili A, et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult—step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part I: Hip osteoarthritis. *Pain Med*. 2015 May;16(5):886-97. doi: 10.1111/pme.12757. Epub 2015 Apr 3.

4. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute non-specific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya,*

- psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
5. Kim S, Lee T, Lim S. Prevalence of Disc Degeneration in Asymptomatic Korean Subjects. Part I: Lumbar Spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013 Jan;53(1):31-8. doi: 10.3340/jkns.2013.53.1.31. Epub 2013 Jan 31.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
7. Lisi AJ, Breuer P, Gallagher RM, et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult—step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part II: Myofascial pain. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1282-9. doi: 10.1111/pme.12821. Epub 2015 Jun 18.
8. Fatemi G, Fang MA, Breuer P, et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult—step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part III: Fibromyalgia syndrome. *Pain Med*. 2015 Sep;16(9):1709-19. doi: 10.1111/pme.12863. Epub 2015 Aug 14.
9. Carley JA, Karp JF, Gentili A, et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult—step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part IV: Depression. *Pain Med*. 2015 Nov;16(11):2098-108. doi: 10.1111/pme.12935. Epub 2015 Nov 5.
10. DiNapoli EA, Craine M, Dougherty P, et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult—step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part V: Maladaptive coping. *Pain Med*. 2016 Jan;17(1):64-73. doi: 10.1093/pm/pnv055.
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice».
- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
12. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
13. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al; Cochrane Back Review Group (2003). Muscle relaxants for nonspecific low back pain: A systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Sep 1;28(17):1978-92.
14. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения больных с болью в спине. Российский журнал боли. 2014;(3–4):3-6. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of patients with back pain. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(3–4):3-6. (In Russ.)).
15. Павленко СС. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ; 2007. 172 с. [Pavlenko SS. *Boli v nizhnei chasti spiny (epidemiologiya, kliniko-diagnosticheskaya klassifikatsiya, sovremennyye napravleniya v diagnostike, lechenii i standartizatsii meditsinskoj pomoshchi)* [Lower back pain (epidemiology, clinical and diagnostic classification, current trends in diagnosis, treatment and standardization of medical care)]. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2007. 172 p.]
16. Mafi JN, McCarthy EP, Davis RB, Landon BE. Worsening trends in the management and treatment of back pain. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 23;173(17):1573-81. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8992.
17. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор применения миорелаксантов в лечении болей в пояснице. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):100-13. [Chiba L, Zhusupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants in the treatment of low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-13. (In Russ.)).
18. Weiner DK, Gentili A, Rossi M, et al. Aging Back Clinics—a Geriatric Syndrome Approach to Treating Chronic Low Back Pain in Older Adults: Results of a Preliminary Randomized Controlled Trial. *Pain Med*. 2019 Sep 10. pii: pnz179. doi: 10.1093/pm/pnz179. [Epub ahead of print].
19. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac—tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
20. Kiel LB, Hoegberg LC, Jansen T, et al. A Nationwide Register Based Survey of Baclofen Toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 May;116(5):452-6. doi:10.1111/bcpt.12344. Epub 2014 Nov 22.
21. Montastruc J, Laborie I, Bagheri H, Senard M. Drug-induced orthostatic hypotension: A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. *Clin Drug Invest*. 1997;14(1):61-65.
22. Остроумова ОД, Черняева МС, Петрова ММ, Головина ОВ. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):747-56. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Petrova MM, Golovina OV. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnosis and treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):747-56. (In Russ.)).
23. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):307-13. doi: 10.1159/000247586. Epub 2009 Oct 14.
24. Хабиров ФА. Руководство по клинической неврологии позвоночника. Казань; 2006. 518 с. [Khabirov FA. *Rukovodstvo po klinicheskoi neurologii pozvonochnika* [Guide to clinical neurology of the spine]. Kazan'; 2006. 518 p.]
25. See S, Ginzburg R. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365-70.

Поступила 9.01.2020

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Опыт применения вортиоксетина в лечении постинсультной депрессии

Стрельникова И.А.¹, Светкина А.А.^{1,2}, Минина Ю.Д.¹, Андрюфагина О.В.¹

¹Неврологическое отделение, первичное сосудистое отделение регионального сосудистого центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия; ²кафедра медицинской психологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
¹443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ²443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Постинсультная депрессия значимо ухудшает функциональное восстановление пациентов и качество их жизни.

Цель исследования — оценка эффективности вортиоксетина в коррекции депрессивной симптоматики в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, а также его влияния на когнитивные функции пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне с симптомами легкой и умеренной депрессии по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS). К 1-й (основной) группе отнесены 30 пациентов, получавших вортиоксетин в дозе 10 мг/сут в течение 8 нед; ко 2-й группе (сравнения) — 30 пациентов, отказавшихся от приема антидепрессанта.

Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), степень функционального дефицита — с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS), шкалы функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM). Диагноз постинсультной депрессии устанавливали согласно критериям DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition), выраженность депрессии анализировали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и MADRS; когнитивные функции — с помощью краткой шкалы оценки психического статуса и монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Для оценки нарушений высших психических функций использовали комплекс методик нейропсихологического исследования, разработанный А.Р. Лурией и его последователями, с применением классических стимульных материалов.

Результаты и обсуждение. Через 8 нед наблюдения в 1-й группе отсутствовали пациенты с симптомами умеренной депрессии, симптомы легкой депрессии имелись лишь у 14 (46,7%) больных, у остальных 16 пациентов эмоциональных нарушений не отмечалось (53,3%). При этом во 2-й группе у 14 (46,7%) пациентов наблюдались признаки умеренного депрессивного расстройства, у 15 (50%) — симптомы легкой депрессии; у 1 (0,3%) пациента выявлены симптомы большого депрессивного расстройства. На фоне лечения вортиоксетинотом зарегистрировано значительное уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по общему баллу MADRS ($U=87,0$, $p<0,0001$), лучшее функциональное восстановление после инсульта по шкалам FIM ($U=296,0$; $p=0,023$), NIHSS ($p<0,05$). При анализе результатов подтестов шкалы MoCA оказалось, что пациенты 1-й группы статистически достоверно лучше справлялись с заданиями на внимание ($U=237,0$; $p<0,001$).

Заключение. Вортиоксетин значимо уменьшает выраженность депрессивной симптоматики, оказывает отчетливое положительное влияние на когнитивный статус пациентов за счет улучшения нейродинамических функций и памяти в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт; депрессия; когнитивные функции; вортиоксетин.

Контакты: Анастасия Александровна Светкина; asvetkina@yandex.ru

Для ссылки: Стрельникова ИА, Светкина АА, Минина ЮД, Андрюфагина ОВ. Опыт применения вортиоксетина в лечении постинсультной депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):45–49.

Experience with vortioxetine in the treatment of post-stroke depression

Strelnikova I.A.¹, Svetkina A.A.^{1,2}, Minina Yu.D.¹, Androfagina O.V.¹

¹Neurology Department, Primary Vascular Department, Regional Vascular Center, V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia; ²Department of Medical Psychology and Psychotherapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

¹159, Tashkentskaya St., Samara 443095; ²89, Chapayevskaya St., Samara 443099

Post-stroke depression significantly impairs functional recovery in patients and their quality of life.

Objective: to evaluate the efficacy of vortioxetine in correcting depressive symptoms in the early recovery period of ischemic stroke, as well as its effect on the cognitive functions of patients.

Patients and methods. The investigation enrolled 60 patients with ischemic stroke in the carotid bed with symptoms of mild and moderate depression according to the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Group 1 (a study group) included 30 patients who received vortioxetine 10 mg/day for 8 weeks; Group 2 (a comparison group) consisted of 30 patients who refused to take an antidepressant.

The investigators evaluated the severity of focal neurological deficit using the US National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the degree of functional deficit with the modified Rankin Scale (mRS) and the Functional Independence Measure (FIM). The diagnosis of post-stroke depression was established according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) criteria; the

authors analyzed the severity of depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and MADRS and cognitive functions with the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). For evaluation of higher mental dysfunctions, they used a set of neuropsychological techniques developed by A.R. Luria and his followers, by applying the classic stimulus materials.

Results and discussion. At 8-week follow-up, in Group 1 there were no patients with symptoms of moderate depression, only 14 (46.7%) patients had symptoms of mild depression, and the remaining 16 (53.3%) patients did not have emotional disturbances. At the same time, in Group 2, 14 (46.7%) patients were observed to have signs of moderate depressive disorder and 15 (50%) had symptoms of mild depression; 1 (0.3%) patient had symptoms of major depressive disorder. During treatment with vortioxetine, there was a considerable decrease in the severity of depressive symptoms according to the total MADRS score ($U=87.0$; $p<0.0001$) and a better functional recovery after a stroke, as shown by FIM ($U=296.0$, $p=0.023$) and NIHSS scores ($p<0.05$). Analyzing the MoCA subtest scores revealed that Group 1 patients statistically significantly better coped with attention tasks ($U=237.0$; $p<0.001$).

Conclusion. Vortioxetine significantly reduces the severity of depressive symptoms, has an obvious positive effect on the cognitive status of patients, by improving neurodynamic functions and memory in patients in the early recovery period of ischemic stroke.

Keywords: stroke; depression; cognitive functions; vortioxetine.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Svetkina; asvetkina@yandex.ru

For reference: Strelnikova IA, Svetkina AA, Minina YuD, Androfagina OV. Experience with vortioxetine in the treatment of post-stroke depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):45–49.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-45-49

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и их последствия – важная медицинская и социальная проблема. Ежегодно в России развивается около 550 тыс. новых случаев ОНМК, а в структуре первичного выхода на инвалидность заболевания сердечно-сосудистой системы составляют 43–48% [1].

Почти у трети пациентов, перенесших инсульт, развивается депрессия.

Наличие депрессии значительно ухудшает функциональное восстановление пациентов, качество их жизни, увеличивает смертность. Поэтому остаются актуальными вопросы диагностики, стратегии терапии и профилактики постинсультной депрессии, сроки начала лечения антидепрессантами и поиск препарата, влияющего не только на симптомы депрессии, но и на другие последствия инсульта.

Согласно современным рекомендациям, основной класс препаратов для коррекции постинсультной депрессии – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Вортиоксетин, будучи антидепрессантом последнего поколения и обладая мультимодальным действием, сочетает в себе ингибирование обратного захвата серотонина (что роднит его с группой СИОЗС) с прямым воздействием на ряд серотониновых рецепторов. По имеющимся данным, препарат проявляет антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D}, является агонистом 5-HT_{1A}- и частичным агонистом 5-HT_{1B}-рецепторов, что позволяет ему модулировать непрямым образом нейротрансмиссию в нескольких системах: норадрениновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМКергической и глутаматергической. Именно с этим связывают антидепрессивную, противотревожную, а также прокогнитивную активность препарата, установленную в эксперименте на животных [2].

В исследованиях В.Т. Вауне и соавт. [3], R.S. McIntyre и соавт. [4], M.G. Carta и соавт. [5] показаны эффективность вортиоксетина в лечении большого депрессивного расстройства у взрослых и положительное влияние препарата на когнитивные функции. Однако данные о применении вортиоксетина для лечения депрессии при цереброваскулярных заболеваниях весьма ограничены.

Цель исследования – оценка эффективности вортиоксетина в коррекции депрессивной симптоматики в раннем

восстановительном периоде ишемического инсульта, а также его влияния на когнитивные функции.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина с декабря 2016 г. по июнь 2017 г.

Средний возраст больных составил 43,4 года, среди них было 35 мужчин и 25 женщин. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациентов, принимавших вортиоксетин (Бринтелликс) по следующей схеме: по 5 мг 1 раз в день в течение 1-й недели, затем по 10 мг. Длительность терапии – 8 нед. Во 2-ю группу (сравнения) включено также 30 пациентов, отказавшихся от приема антидепрессанта. Диагноз инсульта устанавливали на основании клинических данных и подтверждали методами нейровизуализации – компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография. Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степень функционального дефицита – по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) и шкале функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM). Диагноз постинсультной депрессии устанавливали согласно критериям DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition), выраженность депрессии оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [6] и шкалы депрессий Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS). Для исследования когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) и монреальскую когнитивную шкалу (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Нарушения высших психических функций (память и нейродинамические показатели психической деятельности) анализировали с помощью комплексного методик нейропсихологического исследования, разработанного А.Р. Лурией и его последователями, с использованием классических стимульных материалов [7]: запоминание 10 слов, запоминание двух групп фраз, запоминание

двух серий из трех движений, запоминание рассказа, таблицы Шульце, тест свободных ассоциаций, отсчитывание по Крепелину. Количественную оценку проб проводили по 4-балльной шкале в интерпретации Ж.М. Глозман [8].

Пациентов включали в исследование на 21–28-е сутки заболевания. **Критерии включения:** умеренный или легкий очаговый неврологический дефицит (NIHSS <15 баллов); умеренные или легкие когнитивные нарушения – КН (MMSE >23 баллов); наличие депрессивной симптоматики легкой или умеренной степени тяжести (по MADRS) и отсутствие депрессивных эпизодов в анамнезе. **Критерии исключения:** тяжелая депрессия с психотической симптоматикой, требующая наблюдения у психиатра; наличие у пациента барьера коммуникации, затрудняющего проведение нейропсихологической оценки и комплаентность (тяжелый неврологический дефицит, тяжелый когнитивный дефицит, декомпенсированные сопутствующие заболевания); прием на момент включения в исследование мемантина, ингибиторов холинэстеразы, цитиколина, актовегина, церебролизина, холина альфосцерата или препаратов гинкго билоба.

Выраженность очагового неврологического дефицита, функциональные возможности, выраженность депрессивных симптомов и когнитивных нарушений оценивали при включении в исследование и через 8 нед.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ SPSS 23.0, MS Excell 2010. С целью описания выборки использовали значение медианы (Me). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, выраженности очагового неврологического дефицита, уровню когнитивного снижения и выраженности депрессивной симптоматики (табл. 1).

При включении в исследование распределение пациентов 1-й группы в зависимости от выраженности депрессивной симптоматики, оцениваемой по MADRS, было следующим: легкое депрессивное расстройство – 10 (33,3%) больных, умеренный депрессивный эпизод – 20 (66,7%). Во 2-й группе малому депрессивному эпизоду соответствовали 14 (46,6%) больных, умеренному – 16 (53,4%). Через 8 нед наблюдения в 1-й группе не было пациентов с симптомами умеренной депрессии, симптомы легкой депрессии выявлены лишь у 14 (46,7%) больных, в остальных 16 (53,3%) случаях эмоциональные нарушения отсутствовали. При этом во 2-й группе у 14 (46,7%) пациентов отмечались признаки умеренного депрессивного расстройства, у 15 (50%) – легкой депрессии, у 1 (0,3%) – симптомы большого депрессивного расстройства (рис. 1).

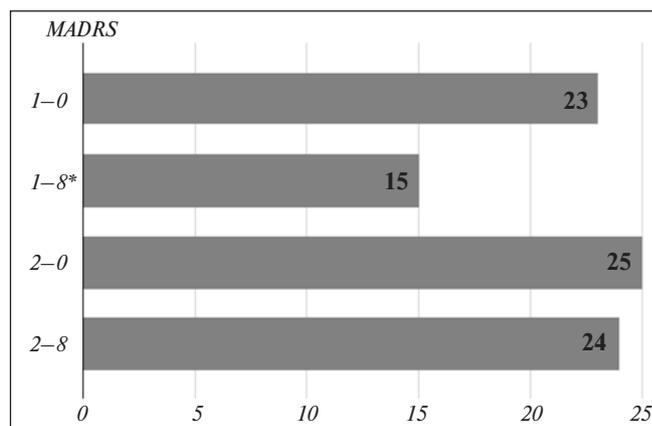


Рис. 1. Динамика выраженности депрессивных симптомов по MADRS на фоне терапии вортиоксетином. Здесь и на рис. 2, 3: 1 – 1-я группа; 2 – 2-я группа; 0 – до начала терапии вортиоксетином; 8 – через 8 нед терапии вортиоксетином; * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Пациенты 1-й группы на фоне приема препарата становились более активными, у них улучшились способность к концентрации внимания, сон и аппетит, повысилась мотивация к выполнению реабилитационной программы.

Динамика когнитивных нарушений (КН) оказалась менее выраженной. Статистически достоверные различия были получены лишь по общему баллу шкалы MMSE ($U=256,5$; $p=0,003$). Медиана в основной группе составила 25 баллов, что соответствует легким КН, а в группе сравне-

Таблица 1. Показатели (Me) оценочных шкал у пациентов 1-й и 2-й групп на момент включения в исследование

Шкала, общий балл	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
Депрессия (HADS)	11	11	0,459
Тревога (HADS)	9	9	0,916
MMSE	24,5	24	0,109
MoCA	21	19,5	0,078
MADRS	23	25	0,086
FIM	98	94,5	0,254
NIHSS	9	8	0,163
mRS	3	3	0,825

Таблица 2. Результаты (Me) нейропсихологического тестирования (по [8]) через 8 нед терапии вортиоксетином

Тест	1-я группа	2-я группа	p
Прочность запоминания 10 слов	1,5	2	0,018
Брадилалия	1,0	1,5	0,003
Брадифрения	1,0	1,5	0,034
Брадимнезия	1,0	1,5	0,003

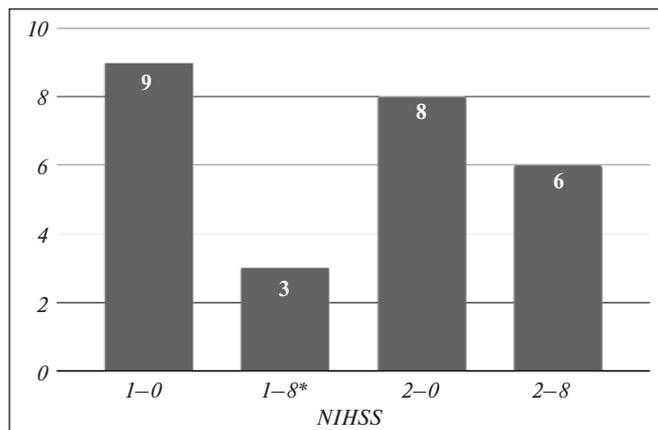


Рис. 2. Динамика выраженности неврологического дефицита по NIHSS через 8 нед терапии вортиоксетином

ния – 24 балла, что рядом авторов [9] интерпретируется как легкая деменция. При этом достоверных различий по общему баллу шкалы MoCA не получено ($U=324,5$; $p=0,062$). Однако при анализе результатов подтестов шкалы MoCA оказалось, что пациенты 1-й группы статистически достоверно лучше справлялись с заданиями на внимание ($U=237,0$; $p<0,001$).

Та же тенденция прослеживалась при выполнении классических нейропсихологических проб, направленных на исследование нейродинамических показателей, мнестической, интеллектуальной деятельности, в виде улучшения общей работоспособности, прочности запоминания 10 слов, увеличения концентрации внимания (табл. 2). Таким образом, на фоне приема вортиоксетина отмечено улучшение регуляторных функций, нивелирование инертности психических процессов.

Наряду с уменьшением симптомов депрессии и выраженности КН у пациентов 1-й группы отмечено лучшее функциональное восстановление. На фоне приема вортиоксетина улучшились социальные навыки и навыки планирования, пациенты стали более независимы в быту и самообслуживании, лучше справлялись с ведением домашнего хозяйства (рис. 2, 3).

Обсуждение. Депрессия развивается почти у трети пациентов, перенесших инсульт. Данные литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с постинсультной депрессией более высокий уровень смертности, даже если удается устранить или модифицировать другие факторы риска [10]. Патогенное воздействие депрессии проявляется в постоянной активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симпатической гиперстимуляции, приводящей к повышению уровня кортикотропин-рилизинг-фактора, адренкортикотропного гормона и кортизола, что вызывает снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора, изменение метаболизма фосфолипидов, значительное нарушение чувствительности глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов с усилением цитотоксического действия глутамата на нейроны, нарушение кальциевого гомеостаза, торможение транспорта глюкозы и повышение выработки свободных радикалов [11]. Эти механизмы при депрессии лежат в основе нарушения нейропластических процессов в ЦНС и повышают риск развития инсульта. Результаты многоцентрового исследования FLAME свиде-

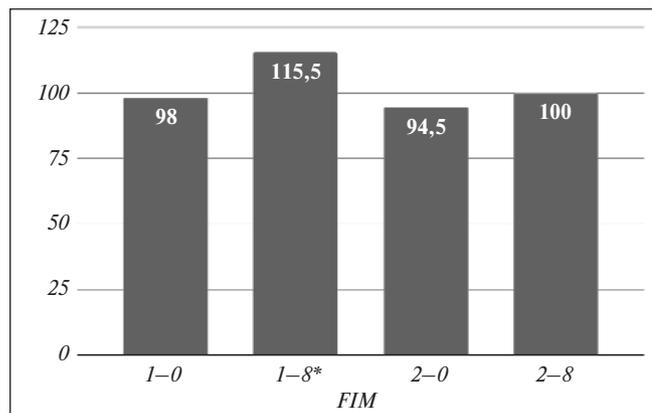


Рис. 3. Динамика функциональной независимости через 8 нед терапии вортиоксетином по шкале FIM

тельствуют о том, что лечение антидепрессантами после инсульта способствует не только уменьшению симптомов депрессии, но и лучшему восстановлению двигательных функций через 3 мес [12]. По данным Кокрановского обзора 2012 г. [13], посвященного влиянию СИОЗС на восстановление после инсульта, назначение антидепрессантов этого класса благоприятно сказывается на функциональном восстановлении, способности к самообслуживанию, уменьшает симптомы тревоги и депрессии. Однако эти данные требуют уточнения в ходе более крупных клинических испытаний.

Как свидетельствуют результаты нашего исследования, вортиоксетин, имея сходный с СИОЗС механизм действия, положительно влияет не только на аффективную симптоматику, но и на двигательные функции у больных в раннем восстановительном периоде инсульта.

Вопрос о вкладе депрессивной симптоматики в развитие постинсультных КН по-прежнему остается открытым. По данным литературы, когнитивная дисфункция у больных с депрессией и сосудистые КН, не связанные с поражением «стратегически важных зон», имеют не только общий анатомический субстрат в виде поражения таламо-стриарно-префронтальных кругов, но и похожие клинические проявления – преобладание нейродинамических нарушений [14–16].

Как продемонстрировали результаты проведенного нами исследования, даже краткосрочный прием вортиоксетина оказывает положительное влияние на нейродинамические функции и объем механической памяти, что также способствует лучшему функциональному восстановлению после инсульта.

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании установлено, что вортиоксетин значительно уменьшает выраженность депрессивной симптоматики у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Прием вортиоксетина оказывает отчетливое положительное влияние на когнитивный статус за счет улучшения нейродинамических функций и увеличения объема механической памяти. Также полученные результаты наглядно демонстрируют позитивное влияние вортиоксетина на функциональное восстановление после инсульта. Однако эти данные требуют уточнения в ходе более крупных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Мартынов МЮ, редакторы. Материалы международного конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. Москва; 2017. [Gusev EI, Gekht AB, Martynov MYu, editors. *Materialy mezhdunarodnogo kongressa, posvyayshchennogo Vsemirnomu dnyu insul'ta* [Materials of the international Congress dedicated to world stroke day]. Moscow; 2017].
2. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Mar;340(3):666-75. doi: 10.1124/jpet.111.189068. Epub 2011 Dec 9.
3. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018 Feb 1; 21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070.
4. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, et al. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Jun 15;19(10): pii: pyw055. doi: 10.1093/ijnp/pyw055.
5. Carta MG, Pala AN, Finco G, et al. Depression and cerebrovascular disease: could vortioxetine represent a valid treatment option? *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015 Feb 27; 11:144-9. doi: 10.2174/1745017901511010144.eCollection 2015.
6. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
7. Балашова ЕЮ, Ковязина МС. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы. 3-е изд. Москва: Генезис; 2012. [Balashova EYu, Kovyazina MS. *Neiropsikhologicheskaya diagnostika. Klassicheskie stimul'nye materialy* [Neuropsychological diagnostics. Classic incentive materials]. 3rd ed. Moscow: Genезis; 2012].
8. Глозман ЖМ. Нейропсихологическое обследование: качественная и количественная оценка данных. Москва: Смысл; 2012. [Glozman ZhM. *Neiropsikhologicheskoe obsledovanie: kachestvennaya i kolichestvennaya otsenka dannyykh* [Neuropsychological examination: qualitative and quantitative assessment of data]. Moscow: Smysl; 2012].
9. Яхно НН. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
10. Towfighi A, Oviagele B, El Husseini N, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017 Feb;48(2): e30-e43. doi: 10.1161/STR.000000000000113. Epub 2016 Dec 8.
11. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Oct;54(10):915-22.
12. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for Motor Recovery After Acute Ischaemic Stroke (FLAME): A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8. Epub 2011 Jan 7.
13. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD009286. doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub2.
14. Daroff R. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* 7th ed. Vol. 1. London: Elsevier; 2015. P. 92-115.
15. Боголепова НА. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(Прил 3):26-31. [Bogolepova NA. *Vascular depression and cognitive dysfunction. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):26-31. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31
16. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22-7. [Parfenov VA. *Poststroke cognitive impairment. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):22-7. (In Russ.]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27

Поступила 6.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ЛУНДБЕК РУС». 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.

Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых

Волков И.В.¹, Карпович Г.С.², Калина А.В.², Волкова О.К.^{1,3}

¹Городской неврологический центр «Сибнейромед», Новосибирск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ³ГБУЗ Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск, Россия
^{1,3}630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Препаратом выбора при генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ), как правило, был вальпроат. Но после появления в 2015 г. рекомендаций Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League against Epilepsy, ILAE), ограничивающих дозы вальпроатов у женщин, терапия ГГЭ изменилась.

Цель исследования – оценка спектра антиэпилептических препаратов (АЭП) и эффективности терапии у взрослых, страдающих ГГЭ, с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное открытое наблюдательное исследование. Когорта пациентов сформирована по обращаемости с 2013 по 2017 г. Выделено две группы пациентов. В 1-ю группу включено 80 больных (35 мужчин, 45 женщин), средний возраст – 27,1±3,6 года, которые находились под наблюдением в 2013–2014 гг.; во 2-ю группу – 137 пациентов (53 мужчины, 84 женщины), средний возраст – 29,4±4,6 года, обратившихся в 2015–2017 гг. Оценивали спектр АЭП, которые назначались в режиме моно- или политерапии. Эффективность лечения определяли по наступлению ремиссии.

Результаты и обсуждение. Пациенты двух групп были сопоставимы по спектру синдромов ГГЭ. Большинство пациентов получали вальпроаты, более 35% – левитирацетам, несколько реже применяли ламотриджин. Во 2-й группе у женщин по сравнению с мужчинами чаще использовалась политерапия ($p=0,03$). Процент достижения клинико-энцефалографической ремиссии (КЭР) был выше во 2-й группе ($p=0,05$), не получено значимой разницы между мужчинами и женщинами в двух группах по этому показателю. Во 2-й группе среди достигших КЭР снизился процент больных, получавших монотерапию, и увеличился процент больных, находившихся на политерапии ($p=0,02$). Спектр АЭП, используемых для достижения КЭР, оставался неизменным в обеих группах, однако наблюдалось значимое различие в режимах дозирования препаратов.

Заключение. Современная терапия ГГЭ является успешной, приводит к ремиссии у большинства пациентов. После 2015 г. при лечении ГГЭ у женщин значимо чаще, чем у мужчин, используется дуотерапия ($p<0,05$). Преобладает комбинация вальпроата с левитирацетамом или ламотриджином.

Ключевые слова: генетическая генерализованная эпилепсия; монотерапия; политерапия; гендерные особенности.

Контакты: Иосиф Вячеславович Волков; viv114476@mail.ru

Для ссылки: Волков ИВ, Карпович ГС, Калина АВ, Волкова ОК. Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):50–55.

Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults

Volkov I.V.¹, Karpovich G.S.², Kalina A.V.², Volkova O.K.^{1,3}

¹Sibneuromed City Neurology Center, Novosibirsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ³City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk, Russia
^{1,3}37, Michurin St., Novosibirsk 630091; ²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091

Valproate is generally the drug of choice in genetic generalized epilepsy (GGE). But its therapy was changed after the appearance of the 2015 International League against Epilepsy (ILAE) recommendations to limit the dose of valproates in women.

Objective: to assess the spectrum of antiepileptic drugs (AEDs) and to evaluate the efficiency of therapy in adults with GGE, in terms of the gender characteristics of the latter and the ILAE recommendations.

Patients and methods. A retrospective open-label observational study was conducted. A cohort of patients was formed according to their visits to physicians in 2013 to 2017. Two patient groups were identified. Group 1 included 80 patients (35 males, 45 females); their mean age was 27.1±3.6 years; they were followed in 2013–2014. Group 2 consisted of 137 patients (53 males, 84 females); their mean age was 29.4±4.6 years; they visited their physicians in 2015–2017. The spectrum of AEDs that were used in monotherapy or polytherapy was assessed. The efficiency of therapy was determined by the onset of remission.

Results and discussion. The patients of the two groups were matched for the spectrum of GGE syndromes. Most patients received valproates; more than 35% took levetiracetam; lamotrigine was used slightly less often. In Group 2, females used polytherapy more frequently than males ($p=0.03$). The percentage of achievement of clinical and encephalographic remission (CER) was higher in Group 2 ($p=0.05$); there was no significant difference in this indicator between men and women in the two groups. In Group 2, among those achieving CER, the percentage of patients receiving monotherapy decreased and that of those having polytherapy increased ($p=0.02$). The spectrum of AEDs used to achieve CEP remained unchanged in both groups; however, there was a significant difference in the drug dosing regimens.

Conclusion. Current therapy for GGE is successful and leads to remission in most patients. After 2015, dual therapy for GGE is used significantly more often in women than in men ($p<0.05$). The combination of valproate with levetiracetam or lamotrigine predominates.

Key words: genetic generalized epilepsy; monotherapy; polytherapy; gender characteristics.

Contact: Iosif Vyacheslavovich Volkov; viv114476@mail.ru

For reference: Volkov IV, Karpovich GS, Kalina AV, Volkova OK. Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):50–55.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-50-55

На долю генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ, или идиопатическая генерализованная эпилепсия) приходится до 20% всех форм эпилепсии. Согласно современному определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League against Epilepsy, ILAE), ГГЭ включает в себя ряд эпилептических синдромов, три из которых – ювенильная миоклоническая (ЮМЭ), ювенильная абсансная (ЮАЭ) эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ИГСП) – наиболее значимы для взрослых пациентов [1]. Пациенты, страдающие ГГЭ и не имеющие коморбидных состояний, характеризуются нормальным неврологическим статусом и интеллектом и являются социально активными и экономически независимыми гражданами. Эффективность и безопасность используемых антиэпилептических препаратов (АЭП) – крайне важный фактор улучшения качества жизни пациентов. Препаратом первой линии выбора при лечении ГГЭ традиционно считается вальпроат. Но в 2015 г. ILAE опубликовала рекомендации, ограничивающие дозы вальпроатов при терапии эпилепсии у женщин детородного возраста: «У женщин детородного возраста вальпроевая кислота должна быть использована в минимальных эффективных дозах, по возможности не превышающих 500–600 мг в день, хотя зачастую для контроля приступов требуются более высокие дозы» [2]. В соответствии с этими рекомендациями терапия ГГЭ у женщин должна измениться: необходима или рациональная политерапия, или альтернативная монотерапия.

Цель исследования – оценка спектра АЭП и эффективности антиэпилептической терапии у взрослых, страдающих ГГЭ, с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE.

Пациенты и методы. В Эпилептологическом центре Святого Валентина на базе ГНЦ «Сибнейромед» проведено ретроспективное открытое наблюдательное исследование, приближенное к реальной клинической практике. Когорта пациентов формировалась по обращаемости с 2013 по 2017 г. Было выделено две группы пациентов в зависимости от сроков обращения. В 1-ю группу вошли 80 пациентов (35 мужчин и 45 женщин), средний возраст – $27,1 \pm 3,6$ года, обратившихся в 2013–2014 гг.; во 2-ю группу – 137 пациентов (53 мужчины и 84 женщины), средний возраст – $29,4 \pm 4,6$ года, которых мы наблюдали в 2015–2017 гг., после выхода рекомендаций ILAE.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ГГЭ; постоянный прием АЭП в рекомендованных дозах; отсутствие побочных эффектов терапии АЭП; отсутствие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на течение эпилептического синдрома; период наблюдения – не менее 1 года; количество визитов не – менее 2.

Верифицированный диагноз ГГЭ основывался на следующих критериях [3]: отсутствие какого-либо органического заболевания головного мозга, являющегося причиной эпилепсии; наличие типичных приступов (абсансы, миоклонические пароксизмы, ГСП); отсутствие в неврологическом статусе грубых очаговых симптомов, нормальный интеллект; наличие по данным электроэнцефалографии

Таблица 1. Спектр синдромов ГГЭ у пациентов 1-й и 2-й групп

Синдром ГГЭ	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=137)
ЮАЭ	7	21
ЮМЭ	15	20
ИГСП	50	82
ГГЭ с ФС	8	14

Примечание. ГГЭ с ФС – генетическая генерализованная эпилепсия с фотосенситивностью.

(ЭЭГ) генерализованной пик- и полипик-волновой активности 3 Гц и более.

Критерии исключения: некомплаентность или отказ от терапии; побочные эффекты терапии АЭП; период наблюдения – менее 1 года; количество визитов – менее 2.

У всех пациентов оценивали медикаментозное лечение: спектр используемых АЭП в режиме моно- или политерапии.

Эффективность терапии определяли по наступлению ремиссии. Ремиссия – полное отсутствие эпилептических приступов в течение 1 года [4]. Клиническая ремиссия предполагает отсутствие приступов при сохраняющейся на ЭЭГ эпилептической активности. Клинико-энцефалографической ремиссией (КЭР) считается отсутствие приступов и нормализация картины ЭЭГ. Отсутствие ремиссии означает сохранение приступов.

Выполняли стандартную ЭЭГ: запись проводилась после 24-часовой депривации сна в течение 60 мин; в период бодрствования с использованием стандартных проб (открытие-закрытие глаз, фотостимуляция с частотой от 2 до 20 Гц, гипервентиляция 3 мин) и во сне.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 10.0, описательная статистика: средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли, сравнение групп по качественным критериям – критерий χ^2 Пирсона, по количественным критериям – U-критерий Манна–Уитни, при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты. *Характеристика пациентов.* У пациентов 1-й (2013–2014 гг.) и 2-й (2015–2017 гг.) групп имелись следующие синдромы ГГЭ (табл. 1). Группы были сопоставимы по спектру синдромов с учетом гендерных особенностей. Все пациенты получали моно- или политерапию АЭП. Была проведена оценка режимов терапии в зависимости от пола пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Режимы терапии АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп (n=217) с ГГЭ

Группа пациентов	Мужчины (n=88)		Женщины (n=129)	
	монотерапия	политерапия	монотерапия	политерапия
1-я (мужчины/женщины – 35/45)	24 (68,6)	11 (31,4)	25 (55,6)	20 (44,4)
2-я (мужчины/женщины – 53/84)	37 (69,8)	16 (30,2)*	40 (47,6)	44 (52,4)*

Примечание. * – значимые различия ($p=0,03$); здесь и в табл. 3, 4: в скобках – процент больных.

Таблица 3. Показатели КЭР у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа пациентов	КЭР
1-я: мужчины (n=35) женщины (n=45) всего (n=80)	14 (40) 25 (55,6) 39 (49)*
2-я: мужчины (n=53) женщины (n=84) всего (n=137)	34 (64,2) 51 (60,7) 85 (62)*

*Значимые различия (p=0,05).

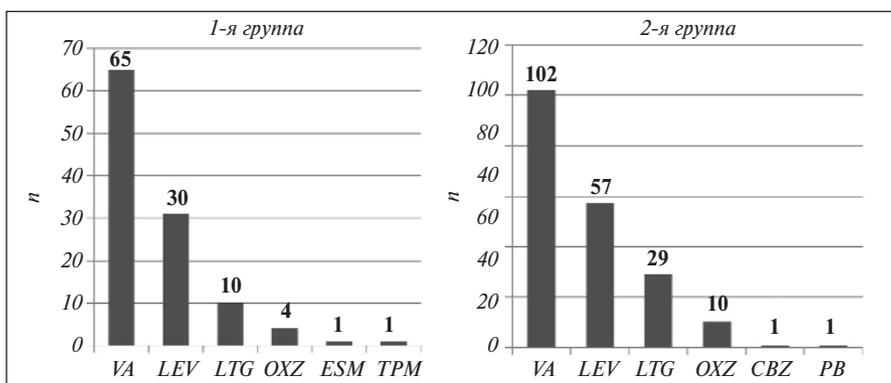


Рис. 1. Спектр АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп. VA – вальпроевая кислота, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXZ – окскарбазепин, ESM – этосуксимид, TPM – топирамат, CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал

Таблица 4. Режимы терапии АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп, достигших КЭР

Режим терапии АЭП	1-я группа	2-я группа
Монотерапия	26/39 (67)	38/85 (45)
Политерапия	13/39 (33)*	47/85 (55)*

*Значимые различия (p=0,02). В знаменателе – число больных, достигших КЭР.

Как следует из табл. 2, во 2-й группе выявлены значимые различия у женщин по сравнению с мужчинами при использовании политерапии.

Проведена также оценка достижения КЭР у пациентов 1-й и 2-й групп с учетом гендерных различий (табл. 3). Процент достижения КЭР оказался значимо выше во 2-й группе, в то же время по половому признаку значимой разницы по показателю КЭР при сравнении групп не получено.

В обеих группах определяли спектр АЭП, используемых для лечения ГГЭ (рис. 1). Как показано на рис. 1, соотношение применяемых АЭП в различные временные периоды было схожим.

У пациентов, достигших КЭР, анализировали режимы использованной антиэпилептической терапии (табл. 4). У пациентов 2-й группы, наблюдавшихся в 2015–2017 гг. и достигших КЭР, значимо снизился процент случаев монотерапии и увеличился процент случаев политерапии.

На рис. 2 и 3 представлены АЭП, используемые в режиме моно- и политерапии у пациентов 1-й и 2-й групп, достигших КЭР.

Обсуждение. Лечение эпилепсии имеет более чем двухвековую историю, однако никогда схемы и режимы терапии не менялись так быстро, как за последние 20 лет, особенно это касается ГГЭ. К 2000-м годам сформировалось четкое представление о том, что вальпроевая кислота является препаратом первого выбора для лечения генерализованной эпилепсии, так как обладает высокой эффективностью в отношении триады приступов: абсансов, миоклоний и генерализованных судорожных припадков. В 90-е годы был накоплен достаточный опыт и опубликованы данные, свидетельствующие о неэффективности или даже аггравации первично-генерализованных приступов при использовании «старых» АЭП – карбамазепина и фенитоина [5]. Тогда же для терапии эпилепсии стали активно использовать ламотриджин и леветирацетам.

Ранее при абсансных эпилепсиях традиционно назначали этосуксимид. Но и вальпроат в отношении абсансов эффективен более чем у 80% пациентов, и его действие схоже с таковым этосуксимида. Если же у пациента имеются судорожные приступы, то вальпроат будет препаратом первого выбора. При сравнении способности ламотриджина и вальпроата подавлять абсансы показана их близкая эффективность, однако клиническое действие вальпроата наступает раньше благодаря возможности быстрой титрации [6]. Однако ламотриджин не смог стать основным конкурентом вальпроата, так как появились сообщения о случаях усиления миоклоний при его использовании [7, 8]. Кроме того, длительная титрация ламотриджином существенно снижает его роль в терапии эпилепсии, особенно при исходно высокой частоте приступов. Комбинация вальпроат + ламотриджин является одной из самых эффективных вследствие фарма-

кокинетического синергизма, так как вальпроат, обладая фермент-ингибирующими свойствами, позволяет существенно уменьшить суточную дозу ламотриджина.

Леветирацетам эффективен при всех видах приступов ГГЭ как в моно-, так и в добавочной терапии, а также при фотосенситивных эпилепсиях [5]. Однако в отношении абсансов его действие менее выражено, что было показано в дальнейших исследованиях [9]. Этот препарат подавляет пик-волновую активность у пациентов с ГГЭ [10], но, согласно регистрационному удостоверению, в монотерапии он рекомендован только для лечения ЮМЭ. Сочетание вальпроата с леветирацетамом рационально вследствие различной фармакодинамики и отсутствия фармакокинетического взаимодействия препаратов.

Топирамат – еще один новый препарат, активный у пациентов с судорожными приступами, особенно при ЮМЭ [5, 9, 11]. Вместе с тем титрация препарата до терапевтической дозы у взрослых пациентов занимает до 2 мес, что значительно ограничивает его применение.

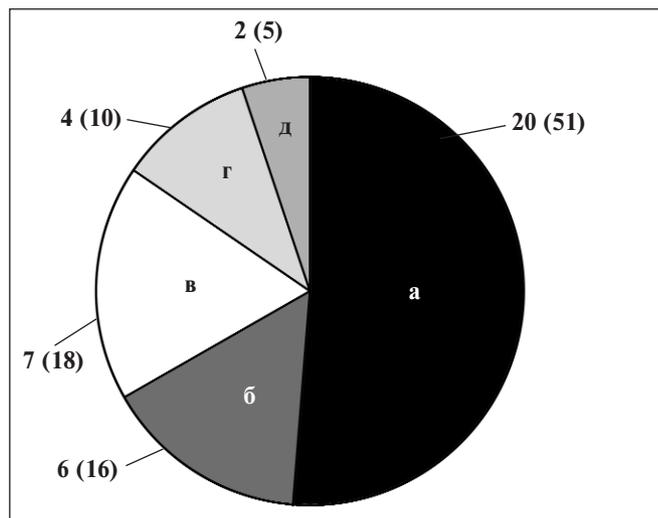


Рис. 2. Спектр АЭП у пациентов 1-й группы, достигших КЭР, n (%).

а – VA; б – LEV; в – VA + LEV; г – VA + LTG; д – VA + OXZ

Зонисамид, возможно, дает хорошие результаты при всех типах приступов ГГЭ, однако на сегодня недостаточно данных, чтобы утверждать это с уверенностью [5].

Перампанел, относящийся к новейшим АЭП, в качестве дополнительной терапии как в плацебо-контролируемых, так и в постмаркетинговых исследованиях показал высокую эффективность при купировании судорожных приступов, не аггравировав абсансы и миоклонические припадки [12].

Таким образом, спектр препаратов, использованных в нашем исследовании, полностью отражает практику ведения пациентов с ГГЭ. В подавляющем большинстве случаев в обеих группах назначали вальпроат, более чем 35% пациентов – левитирацетам и несколько реже – ламотриджин.

По данным J. Gesche и соавт. [13], резистентность к лечению препаратами вальпроевой кислоты была наиболее значимым фактором рефрактерности судорожных приступов. Авторы предлагают использовать критерий резистентности к вальпроатам в качестве нового клинического биомаркера фармакорезистентной ГГЭ. Данный факт предполагает обязательное назначение вальпроатов.

Особое внимание всегда уделялось терапии эпилепсии у женщин, так как каждый возрастной период в жизни женщины имеет свои особенности [14]. В 2015 г. П.Н. Власов, рассматривая специфику назначения вальпроатов у молодых женщин детородного возраста с эпилепсией, со ссылкой на NICE (National Institute for Health and Care Excellence) и J. Moggow и соавт., указал возможную эффективную дозу 800–1000 мг/сут [15]. В то же время рекомендации ILAE [2] значительно ограничили использование этой группы препаратов у женщин детородного возраста до 500–600 мг/сут, однако эта доза часто бывает недостаточной для купирования приступов.

По данным нашего исследования, с 2015 г. у женщин по сравнению с мужчинами значимо чаще стала применяться политерапия, поскольку доза вальпроевой кислоты 500–600 мг/сут неэффективна для достижения КЭР. Несмотря на ограничения использования препаратов вальпроевой

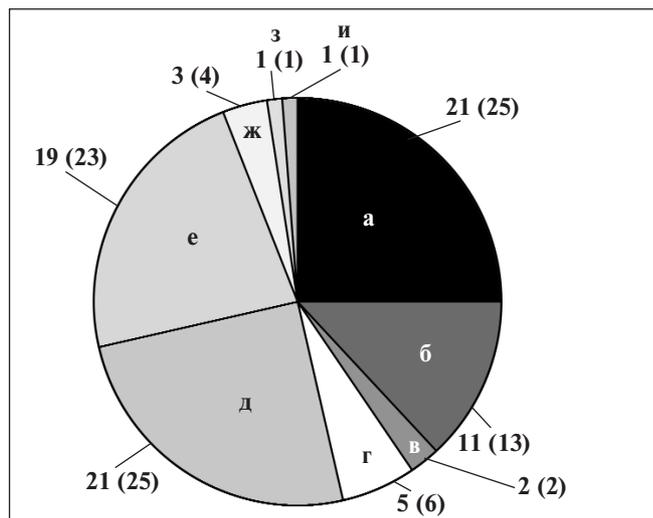


Рис. 3. Спектр АЭП у пациентов 2-й группы, достигших КЭР, n (%).

а – VA; б – LEV; в – LTG; г – OXZ; д – VA + LEV; е – VA + LTG; ж – VA + OXZ; з – VA + PB; и – LEV + LTG

кислоты, которые противопоказаны в I триместре беременности (если позволяет клиническая ситуация, их заменяют на другие АЭП) и в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий, они остаются наиболее часто назначаемыми АЭП при ГГЭ.

В Кокрановском обзоре 2017 г. отмечено, что вальпроевая кислота – препарат первого выбора при лечении генерализованных тонико-клонических приступов. Отмечается ее большая эффективность у этих пациентов по сравнению с терапией карбамазепином, топираматом и фенобарбиталом [16]. Такие свойства вальпроевой кислоты, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм (в том числе для внутривенного введения), благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают ее незаменимой на современном этапе развития эпилептологии [17].

Применение вальпроатов при ГГЭ связано также с возможностью терапии эпилептического статуса. Пальма первенства в отечественных исследованиях, посвященных применению инъекционных форм вальпроатов, принадлежит В.А. Карлову (2001) [18]. В этих исследованиях были продемонстрированы следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для внутривенного введения: 1) отсутствие влияния на дыхание и сердечную деятельность; 2) отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного; 3) быстрое (3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови.

Во многих руководствах и статьях, в которых обсуждается терапия эпилепсии, указано, что у таких пациентов стартовой является монотерапия, а политерапия необходима только в 10–15% случаев [19]. При неудаче первой монотерапии рекомендуется использование альтернативной монотерапии. Учитывая межлекарственные взаимодействия, обоснованным было стремление избегать политерапии и достигать ремиссии с помощью высоких доз, но при этом

проявлялись и побочные эффекты препаратов. Стоит ли так пренебрегать ранней политерапией при ГГЭ? Ведь сегодня это очень популярная стратегия. Анализ базы данных Глазго за 1984–1997 гг. впервые показал преимущества ранней политерапии, назначенной сразу после первой неудачи монотерапии, в отношении частоты развития как ремиссий, так и побочных эффектов [20]. Подобные результаты были позже получены в исследованиях С.Л. Deckers и соавт. [21] и А. Millul и соавт. [22].

В нашей работе также отмечены преимущества политерапии при лечении ГГЭ: значимо более частое применение дуотерапии у пациентов 2-й группы приводило к более высоким показателям КЭР по сравнению с пациентами 1-й группы ($p=0,05$). Значимых различий в режимах приема АЭП у мужчин и женщин не отмечено, однако политерапия у женщин во 2-й группе стала применяться значимо ($p=0,03$) чаще, чем у мужчин, что полностью согласуется с рекомендациями ИЛАЕ. Спектр АЭП, используемых у наших пациентов для достижения КЭР, оставался неизменным в обеих группах, однако наблюдалось значимое различие в режимах терапии.

Наличие разных лекарственных форм препарата вальпроевой кислоты Конвулекс® обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы. В России представлены следующие его лекарственные формы: раствор для внутривенного введения, таблетки пролонгированного действия, капли для

приема внутрь, сироп для детей. Многообразие лекарственных форм препарата Конвулекс® обеспечивает преемственность лечения пациентов за счет назначения в разные возрастные периоды разных лекарственных форм с соблюдением необходимой кратности приема. Пролонгированные формы способствуют замедленному поступлению активной субстанции в кровоток, а также плавному нарастанию и поддержанию стабильной концентрации препарата в крови. Отсутствие резких пиков концентрации препарата приводит к снижению риска зависимых от дозы побочных эффектов, а ее падений – к поддержанию стабильной и высокой эффективности контроля приступов. Стойкий лечебный эффект (купирование и контроль приступов) при приеме ретардной формы Конвулекс® достигается при использовании более низких доз, чем при применении обычных форм вальпроатов. Конвулекс® раствор для внутривенного введения (100 мг/мл) в ампулах по 5 мл показан при серийных приступах и статусном течении эпилепсии.

Заключение. Современная терапия ГГЭ является успешной и приводит к ремиссии у большинства пациентов. По материалам Эпилептологического центра Новосибирска, после выхода в 2015 г. рекомендаций ИЛАЕ дуотерапии при лечении ГГЭ у женщин используется достоверно чаще, чем у мужчин ($p<0,05$). В качестве дуотерапии первое место занимает комбинация вальпроата с леветирацетамом или ламотриджином.

ЛИТЕРАТУРА

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
- Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls. Pre-Publication Summary of Recommendations from a joint Task Force of ILAE-Commission on European Affairs and European Academy of Neurology (EAN). 2015. https://www.eaneurology.org/fileadmin/_migrated/content_uploads/ValproateCommentILAE-0315.pdf
- Мухин КЮ, Петрухин АС. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Москва: Арт-Бизнес-Центр; 2000. 19 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS. *Idiopatische formy epilepsii: sistematika, diagnostika, terapiya* [Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy]. Moscow: Art-Biznes-Tsent; 2000. 19 p.].
- Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011 Mar; 52(3):619-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02929.x. Epub 2011 Jan 26.
- Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 9:125-32.
- Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004 Sep; 45(9):1049-53.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998 May; 39(5): 508-12.
- Crespel A, Genton P, Berramane M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*. 2005 Sep 13; 65(5):762-4.
- Covanis A. Childhood absence epilepsy. In: Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of epilepsies. London: Springer-Verlag; 2010. P. 1013-23.
- Cavitt J, Privitera M. Levetiracetam induces a rapid and sustained reduction of generalized spike-wave and clinical absence. *Arch Neurol*. 2004 Oct; 61(10):1604-7.
- Yacubian EM, de Araujo Filho GM. Management issues for patients with idiopathic generalized epilepsies. *Epileptology*. 2013 Mar; 1(1):1-10.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015 Sep 15; 85(11):950-7.
- Gesche J, Khanevski M, Solberg C, et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):e64-e69. doi: 10.1111/epi.13702. Epub 2017 Feb 23.
- Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(6):109-14. [Karlova VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles for selection of pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116(6):109-14. (In Russ.)].
- Власов ПН. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7(1S):4-9. [Vlasov PN. Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7(1S): 4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 15; 12:CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.
- Власов ПН. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). Неврология,

нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (4):129-38. [Vlasov PN. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10 (4): 129-38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138

18. Карлов ВА, Андреева ОВ. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. *Русский медицин-*

ский журнал. 2001;20(9):889-93. [Karlov VA, Andreeva OV. The use of injection depakin in the treatment of epileptic status. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;20(9):889-93. (In Russ.)].

19. Shorvon SD. Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures. Oxford University Press; 2010.

20. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*.

2000 Oct;9(7):464-8.

21. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al.

Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1387-94.

22. Millul A, Iudice A, Adami M, et al. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicenter prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2013 Sep;28(3):494-500. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.038. Epub 2013 Jul 26.

Поступила 22.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Бауш Хелс». 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.

Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга

Бурдаков В.В., Красных Д.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия
460000, Оренбург, ул. Советская, 6

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов, страдающих ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, в возрасте от 45 до 75 лет, получавших Мексидол® внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, с последующим приемом Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза сутки в течение 60 дней (основная группа). Контрольную группу составили 14 пациентов с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза, которым назначали комплексную терапию ХИМ без применения данных препаратов. Пациентов обследовали до и через 14 и 60 дней лечения. В динамике изучали субъективные жалобы, неврологическую симптоматику, показатели шкалы Тинетти для оценки двигательной активности пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients); монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS); шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory); шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI).

Результаты и обсуждение. Установлено, что терапия препаратом Мексидол® у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза сопровождалась положительной динамикой по шкалам астении MFI-20, когнитивных функций MoCA, а также координации движений Тинетти. У пациентов контрольной группы достоверных различий по этим показателям не отмечено.

Комплексное лечение ХИМ, включавшее препараты Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в виде последовательной терапии, оказалось эффективнее комплексной терапии ХИМ без применения этих препаратов в целом по данным шкал более чем в 2 раза, а по отдельным значениям параметров шкал до 10 раз.

Заключение. Результаты исследования препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии, применяемого по указанной выше схеме, свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; когнитивные и двигательные функции; астенические и тревожно-депрессивные расстройства; Мексидол® ФОРТЕ 250.

Контакты: Владимир Владимирович Бурдаков; orennevrurd@mail.ru

Для ссылки: Бурдаков ВВ, Красных ДВ. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):56–60.

The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia *Burdakov V.V., Krasnykh D.V.*

*Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia
6, Sovetskaya St., Orenburg 460000*

Objective: to investigate the efficacy and safety of Mexidol® FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) in the presence of hypertension and atherosclerosis.

Patients and methods. The investigation enrolled 20 patients aged 45 to 75 years with CCI in the presence of hypertension and atherosclerosis, who received intravenous Mexidol® administered dropwise at a dose of 500 mg once a day for 14 days, followed by oral Mexidol® FORTE 250 mg thrice a day for 60 days (a study group). A control group consisted of 14 patients with CCI in the presence of hypertension concurrent with atherosclerosis, who were prescribed combination therapy for CCI without using these drugs.

The patients were examined before and at 14 and 60 days of treatment. The investigators studied subjective complaints, neurological symptoms, and the indicators of the Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment in Elderly Patients; the Montreal Cognitive Assessment (MoCA); the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS); asthenia rating scales (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20); and the Clinical Global Impression (CGI) scale over time.

Results and discussion. Therapy with Mexidol® in patients with CCI in the presence of hypertension and atherosclerosis was found to be accompanied by positive changes in the asthenia rating scale MFI-20, cognitive functions assessed by MoCA, as well as Tinetti movement coordination. No significant differences in these indicators were noted in patients of the control group.

Combination treatment for CCI with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 as a sequential therapy was twice more effective than that without using these drugs, as shown by the scales as a whole and it was up to 10 times greater for individual scale parameters.

Conclusion. *The study of Mexidol® FORTE 250 as part of the sequential therapy, which was used according to the above regimen, indicates its clinical efficacy and safety in patients with CCI.*

Keywords: *chronic cerebral ischemia; cognitive and motor functions; asthenic and anxiety-depressive disorders; Mexidol® FORTE 250.*

Contact: *Vladimir Vladimirovich Burdakov; orennevrurd@mail.ru*

For reference: *Burdakov VV, Krasnykh DV. The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):56–60.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-1-56-60*

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) в нашей стране расценивается как заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным сосудистым поражением головного мозга; при этом отмечается ведущая роль когнитивных нарушений (КН) среди клинических проявлений заболевания [1–3]. В этиологии ХИМ большое значение имеют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Все эти заболевания приводят к нарушению мозгового кровотока с гипоксией вещества мозга и каскадом биохимических процессов, вызывающих диффузные многоочаговые изменения вещества головного мозга, преимущественно по типу церебральной микроангиопатии [1–7].

Важнейшим направлением терапии ХИМ является воздействие на имеющиеся факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Лечение атеросклероза проводится по общепринятым схемам с применением статинов в комплексе с коррекцией режима питания и стиля жизни пациента. Подбор антигипертензивных средств и их назначение осуществляется терапевтом с учетом индивидуальных особенностей больного. Комплексная терапия ХИМ в нашей стране включает в себя антиоксиданты, препараты, оптимизирующие метаболизм мозга, вазоактивные средства. Антидепрессанты, как и антиастенические препараты, показаны при выраженных астено-депрессивных проявлениях. Важным компонентом лечения ХИМ является назначение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью [4–7]. Мексидол® является признанным антиоксидантом с мембраностабилизирующим эффектом, способным модулировать нейромедиаторный баланс [6, 8–11]. Препарат воздействует на два уровня – нейрональный и сосудистый, препятствует возникновению нарушений структурно-функционального состояния биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшает синаптическую передачу. Накоплен большой позитивный опыт клинического применения препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 при острой и хронической церебральной ишемии [7–10]. Благодаря нормализации реологических свойств крови, уменьшению агрегации тромбоцитов, антиатерогенному эффекту Мексидол® улучшает микроциркуляцию в сосудах головного мозга. На фоне его приема отмечались снижение выраженности КН, улучшение общего самочувствия, работоспособности, нормализация ночного сна, регресс аффективных расстройств [9–11, 13].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза.

Пациенты и методы. В исследование включено 20 пациентов, страдающих ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, в

возрасте от 45 до 75 лет, получавших Мексидол® внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально в дозе 250 мг 3 раза сутки в течение 60 дней от начала исследования (основная группа).

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 75 лет; диагноз ХИМ, верифицированный методами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография); стабильное течение заболевания не менее 1 мес до момента скрининга; сочетание АГ и атеросклероза; отсутствие терапии препаратами с вазоактивным, ноотропным, нейротрофическим, стимулирующим нейрорегенерацию и антиоксидантным действием, в том числе с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат, за 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 45 и старше 75 лет; перенесенный инсульт за 6 мес до включения в исследование; перенесенный инфаркт миокарда за 6 мес до включения в исследование; плохо контролируемая АГ (артериальное давление, АД >200/100 мм рт. ст.); наличие деменции; сахарного диабета; застойной сердечной недостаточности II и выше функционального класса; увеличение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы, АЛТ и аспартатаминотрансферазы, АСТ), щелочной фосфатазы, мочевины более чем в 3 раза; наличие онкологических заболеваний; прием вазоактивных, ноотропных, нейротрофических средств, препаратов, стимулирующих нейрорегенерацию, и антиоксидантных препаратов за 3 мес до включения в исследование; беременность и лактация; установленная гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату; злоупотребление алкоголем; участие в других клинических исследованиях; наличие иных симптомов заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на результаты тестов.

Пациенты с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза получали базисную терапию в стационаре, направленную на коррекцию имеющихся факторов риска (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса). Срок исследования – 75 ± 5 дней с момента включения в исследование. Контрольную группу составили 14 пациентов с ХИМ на фоне сочетания АГ и атеросклероза, не получавших Мексидол®. Все пациенты основной и контрольной групп страдали АГ в сочетании с атеросклерозом сосудов головного мозга. Стеноз магистральных и интракраниальных артерий головы и мозга различной степени выраженности имелся у четверти пациентов.

Визит	Тинетти			MoCA			Оценочные шкалы Гамильтона			MFI-20			GGI		
	основная группа	контроль	основная группа	основная группа	контроль	основная группа	тревога основная группа	депрессия основная группа	основная группа	контроль	основная группа	основная группа	контроль	основная группа	контроль
1-й	33±1,4	30,7±1,5	22,3±0,8	21,5±1,19	18±3,5	11,2±3,9	10,7±2,2	8,2±2,35	61±4,5	57±4,9	2±0,25	1,9±0,4			
2-й	35,7±0,9	31,3±1,6	23,8±0,8	22,4±1,15	14,6±0,9	10,9±3,9	8,8±0,58	6,7±2,26	50,7±2,5*	50,7±4,7	2,8±0,06*	2,4±0,2			
3-й	37,5±1,0 [#]	29,1±1,3	26,1±0,7 ^{**#}	20±1,2	10,3±2,2	10±2,7	6,5±1,18	6±2,3	41,4±2,2, ^{**#}	48±3,5	2,8±0,01 [#]	2,5±0,3			
Критерий t ₁₋₂	1,49	0,28	1,64	0,57	0,92	0,055	0,81	0,47	2,2	0,2	3	1,15			
Критерий t ₁₋₃	1,37	0,45	2,13	0,9	1,06	0,68	1,2	0,35	2,58	0,6	0,18	0,5			
Критерий t ₁₋₃	2,61	0,8	3,54	0,89	1,86	0,25	1,69	0,67	3,9	0,67	3,2	1,2			

Примечание. * – значимость различий ($p \leq 0,05$) между показателями во время 1-го и 2-го визитов; ** – 2-го и 3-го визитов; # – 1-го и 3-го визитов. В основной группе: 1-й – 2-й визиты – внутривенные инфузии Мексидола®; 2-й – 3-й визиты – пероральный прием Мексидола® ФОРТЕ 250; в контрольной группе – показатели в те же сроки на фоне комплексной терапии ХИМ без использования Мексидола®.

Пациентов основной и контрольной групп обследовали до лечения (1-й визит), через 14 дней лечения в стационаре (2-й визит) и через 60 дней амбулаторного лечения (3-й визит).

У пациентов анализировали в динамике субъективные жалобы, неврологическую симптоматику, параметры шкалы Тинетти для оценки двигательной активности пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients); монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [11, 14]; шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS); шкалы астении MFI 20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [15]; шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI). Значения шкал (в баллах) оценивали по 51 параметру. Кроме того, определяли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели электрокардиограммы (ЭКГ), общих и биохимических анализов крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка репрезентативности (среднее квадратичное отклонение). Значимость различий между сравниваемыми выборками оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале [16].

Результаты. В основной группе действие препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в сочетании с комплексной терапией характеризовалось достоверным уменьшением явлений астении, улучшением показателя общего клинического впечатления (см. таблицу), а также памяти, ориентации, регрессом проявлений инсомнии и других нарушений сна, усталости, частоты и интенсивности головной боли и головокружения. Приближались к значимым различия в улучшении движений и когнитивных функций, в целом улучшилась устойчивость при ходьбе, уменьшились выраженность фобий, вегетативных симптомов, ажитации, соматической тревоги и депрессии. В динамике лечения по данным ЭКГ у пациентов с ХИМ наблюдались позитивное влияние на процессы реполяризации миокарда, а также стабилизация АД и ЧСС.

В контрольной группе в целом по шкалам достоверных различий показателей в эти же сроки не выявлено. Только по одному параметру из 51 отмечены значимые различия в виде уменьшения показателя «усталость» на 33,3% (с $3,9 \pm 0,3$ до $2,6 \pm 0,17$; $t=3,73$). К значимым приближались различия в показателях нарушения сна – улучшение на 33,3% (с $3 \pm 0,4$ до $2 \pm 0,2$; $t=1,897$) и соматической тревоги – улучшение на 55,5% ($0,9 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,2$; $t=1,238$). Также уменьшились выраженность депрессии на 18,3%, астении на 25% и увеличился показатель общего клинического впечатления на 26%.

Сравнение изучаемых параметров между 2-м и 3-м визитами в основной группе пациентов, получавших Мексидол® ФОРТЕ 250, показало значимое улучшение когнитивных функций и уменьшение астении. Так, получены значимые различия в улучшении памяти (с $2,6 \pm 0,38$ до $3,8 \pm 0,3$; $t=2,44$) – на 46%; беглости речи (с $6,2 \pm 1,07$ до $9,6 \pm 0,8$; $t=2,51$) – на 54,8%; критики к своему состоянию (с $1,3 \pm 0,5$ до $0,1 \pm 0,01$; $t=2,64$) – на 99%; при выполнении повседневной работы «больше дел удавалось сделать» (с $3,1 \pm 0,35$ до $1,8 \pm 0,24$; $t=3,05$) – на 42%; уменьшились выраженность головокружения (с $0,3 \pm 0,11$ до $0,01 \pm 0,01$; $t=2,25$) – на 100% и проблемы с памятью ($0,8 \pm 0,1$ до $0,4 \pm 0,14$; $t=2,09$) – на 50%. Приближались к значимым различия в параметрах «улучшение походки», «уменьшение выраженности фобий», «нормализация сна» и «улучшение настроения».

Сравнительный анализ показателей оценочных шкал до и после использования схемы последовательного лечения препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ выявил достоверное улучшение координации движений, когнитивных функций, уменьшение астении и в целом тяжести состояния. На фоне терапии

у пациентов, получавших инъекционную и таблетированную форму препарата, побочных эффектов не отмечено. У пациентов не возникало проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, они не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии. Случаев индивидуальной непереносимости компонентов препарата, аллергических реакций, отягощения имеющейся соматической патологии не выявлено, что подтверждается данными биохимического исследования крови. Уровень аминотрансфераз оставался стабильным до и после лечения (среднее значение АЛТ до лечения – 20,58 ЕД/л, после лечения – 19,92 ЕД/л; АСТ – соответственно 19,33 и 19,08 ЕД/л). Субъективно пациенты переносили лечение удовлетворительно и хорошо, на побочное действие препарата, ухудшение основного заболевания не указывали. У пациентов, получавших Мексидол® ФОРТЕ 250, снизился уровень общего холестерина с 4,716 ммоль/л до лечения до 4,376 ммоль/л после лечения, липопротеинов низкой плотности с 2,532 до 2,122 ммоль/л соответственно и повысился уровень липопротеинов высокой плотности с 1,538 до 1,832 ммоль/л.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза. Наиболее значимая положительная динамика зафиксирована по шкалам астении MFI-20 и когнитивных функций MoCA. В ряде исследований продемонстрировано, что клинические проявления сосудистых КН могут быть обратимыми [4, 17]. В контрольной группе значимых различий по этим шкалам не отмечено.

Позитивная динамика по использованным в исследовании шкалам при последовательной терапии в течение

75 дней препаратами Мексидол® внутривенно и Мексидол® ФОРТЕ 250 перорально у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза свидетельствует о целесообразности представленной схемы лечения.

Комплексное лечение ХИМ, включавшее препараты Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в виде последовательной терапии, оказалось эффективнее комплексной терапии ХИМ без применения данных препаратов в целом по данным шкал более чем в 2 раза, а по отдельным параметрам шкал до 10 раз. Результаты исследования препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии, применяемого по указанной выше схеме, свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХИМ. *Рекомендованная схема лечения:* по 500 мг/сут внутривенно капельно 14 дней с последующим переходом на Мексидол® ФОРТЕ 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней.

Ограничениями данного исследования служат отсутствие плацебо-контроля, небольшая группа пациентов, участие только одного исследовательского центра, что указывает на целесообразность проведения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования.

Заключение. Таким образом, курсовое применение препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии при ХИМ положительно влияет на показатели астении, КН, координации движений. Препарат хорошо переносится. Результаты нейро-психологических тестов подтверждают его положительное действие на когнитивные функции (процессы запоминания, мышления, связанные с вниманием). Мексидол® уменьшает выраженность клинических проявлений (тревога, депрессия) астенического синдрома, улучшая качество сна, нормализуя двигательные, КН и эмоциональные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
2. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
3. Локшина АБ, Захаров ВВ. Вопросы терапии хронической ишемии головного мозга. *Неврология*. 2017;(3):14-8. [Lokshina AB, Zakharov VV. Voprosy terapii khronicheskoi ishemii golovnogo mozga. *Neurologiya*. 2017;(3):14-8].
4. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6. [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
5. Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Хроническая ишемия головного мозга: возможности терапии. Справочник поликлинического врача. 2013;(6):3-7. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa. Chronic ischemia of the brain: opportunities for therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(6):3-7. (In Russ.)].
6. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность. Москва: Медицина; 2019. 190 с. [Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost'* [Chronic cerebrovascular insufficiency]. Moscow: Meditsina; 2019. 190 p.]
7. Путилина МВ. Хроническая ишемия мозга. *Неврология и нейрохирургия*. 2012;(4):7-12. [Putilina MV. Chronic brain ischemia. *Neurologiya i neurokhirurgiya*. 2012;(4):7-12. (In Russ.)].
8. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. [Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of Mexidol FORTE 250 in sequential therapy in patients with chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.)].
9. Кашин АВ. Эффективность и безопасность мексидола в лечении когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; (Прил. 1):36–8. [Kashin AV. Efficacy and safety of Mexidol in the treatment of cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012;(Suppl. 1):36–8. (In Russ.)].
10. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных груп-

- пах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полшарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double-blind multicenter placebo-controlled parallel group study of the efficacy and safety of Mexidol in long-term sequential therapy in patients with acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(3-2):55-65. (In Russ.)].
11. Бойко АН, Лебедева АВ, Шукин ИА и др. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(2):28-32. [Boiko AN, Lebedeva AV, Shchukin IA, et al. Possibilities of medical correction of moderate cognitive disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):28-32. (In Russ.)].
12. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86-90. [Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(12):86-90. (In Russ.)].
13. Болотова ЕВ, Лушпай ТЮ, Ковригина ИВ. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом мексидол. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):61-4. [Bolotova EV, Lushpai TYu, Kovrigina IV. Improving the effectiveness of treatment of hypertensive encephalopathy with Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):61-4. (In Russ.)].
14. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1450-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
15. Smets EM, Garssen BJ, Bonke B, DeHaes JC. The Multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric properties of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25.
16. Боровиков ВП, Ивченко ГИ. Учебник по математической статистике с упражнениями в системе Statistica. Москва: StatSoft; 2003. 368 p. [Borovikov VP, Ivchenko GI. *Uchebnik po matematicheskoi statistike s uprazhneniyami v sisteme Statistica* [Textbook on mathematical statistics with exercises in the Statistica system]. Moscow: StatSoft; 2003. 368 p.].
17. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. 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.

Поступила 10.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». 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.

Геропротективные свойства нейропротективных и нейротрофических пептидов

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Згода В.Г.³, Сорокин А.И.², Тихонова О.В.³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии

им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия

¹119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Цель исследования – выяснение наличия в составе церебролизина пептидных фрагментов, способствующих геропротекции.

Материал и методы. Проведен комплексный масс-спектрометрический анализ пептидного состава церебролизина с последующей системно-биологической оценкой.

Результаты и обсуждение. В мультипептидном составе церебролизина выделены 36 пептидов, которые могут проявлять геропротективные свойства. Эти пептиды включают пептиды – миметики адреномедулина и энкефалинов, пептиды – ингибиторы семи таргетных белков человека (протеинкиназы MAPK1, VPRBP и PKC, гамма-секретазы PS1, киназы CDK1, SGK1 и mTOR).

Показано, что установленные пептиды церебролизина могут являться конкурентными ингибиторами семи таргетных белков. В частности, ингибирование PKC и mTOR стимулирует усиление аутофагии (процесса утилизации отработанных и абнормальных белков), что способствует увеличению продолжительности жизни клеток и модельных организмов.

Заключение. Церебролизин может проявлять геропротективные эффекты посредством ингибирования семи таргетных белков, активации эндорфинергической нейротрансмиссии и опосредованной нормализации тонуса сосудов.

Ключевые слова: геропротекция; нейропротекторы; церебролизин; большие данные; фармакоинформатика; кином человека.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Згода ВГ и др. Геропротективные свойства нейропротективных и нейротрофических пептидов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):61–67.

Geroprotective properties of neuroprotective and neurotrophic peptides

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Zgoda V.G.³, Sorokin A.I.², Tikhonova O.V.³

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234; ³10, Pogodinskaya St., Build. 8, Moscow 119121

Objective: to elucidate whether cerebrolysin contains peptide fragments that promote geroprotection.

Material and methods. The peptide composition of cerebrolysin underwent a comprehensive mass spectrometric analysis, followed by a systemic biological assessment.

Results and discussion. Thirty-six peptides with geroprotective properties were isolated in the multi-peptide composition of cerebrolysin. These peptides included those of mimetics of adrenomedullin and enkephalins; those of inhibitors of seven targeted human proteins (the protein kinases MAPK1, VPRBP, and PKC, the gamma-secretase PS1, the kinases CDK1, SGK1 and mTOR).

The established cerebrolysin peptides were shown to be competitive inhibitors of the seven targeted proteins. In particular, inhibition of PKC and mTOR stimulated the increased autophagy (the utilization of waste and abnormal proteins), which contributes to an increase in the survival of cells and model organisms.

Conclusion. Cerebrolysin can have geroprotective effects, by inhibiting the seven targeted proteins, by activating endorphinergic neurotransmission, and can be indirectly involved in vascular tone normalization.

Keywords: geroprotection; neuroprotectors; cerebrolysin; big data; pharmacoinformatics; human kinome.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, et al. Geroprotective properties of neuroprotective and neurotrophic peptides. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):61–67.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-61-67

Под геропротекцией понимают увеличение продолжительности и качества жизни пациентов пожилого возраста посредством нормализации режима питания и двигательной активности, исключения вредных привычек, а также рационального выбора фармакологических препаратов.

Снижение когнитивных способностей, памяти, работоспособности является одним из ранних признаков старения.

У пожилых пациентов выбор нейропротективных препаратов должен проводиться с учетом их мультитаргетности, наличия побочных эффектов и собственно геропротекции [1].

Во-первых, следует назначать препараты с максимальным числом разнообразных положительных эффектов (мультитаргетность, или плейотропность, действия), что позволит избежать полипрагмазии. Во-вторых, назначаемые препараты должны характеризоваться минимальным спектром побочных эффектов. В-третьих, они действительно должны способствовать увеличению продолжительности жизни.

Информация о геропротективных эффектах имеется для единичных лекарственных средств (например, для метформина [2]). Данные о более полном наборе положительных эффектов того или иного препарата рассредоточены по большому числу специализированных научных публикаций.

Мультипептидный препарат церебролизин наиболее часто применяется у пациентов зрелого и пожилого возраста. Клинический опыт показывает, что у пациентов, перенесших ишемический инсульт [3, 4], черепно-мозговую травму [5], страдающих болезнью Альцгеймера [6], церебролизин оказывает плейотропное действие [7]. Помимо нейропротективных свойств, церебролизин проявляет нейротрофические (активная регенерация нервной ткани), нормотимические (улучшение настроения и качества сна, уменьшение риска постинсультной депрессии [8]), снижающие химическую зависимость [9] и опосредованно нормализующие тонус сосудов эффекты и др. Эти свойства церебролизина вносят важный вклад в геропротекцию.

Цель настоящей работы — системно-биологический анализ многокомпонентного пептидного состава церебролизина для определения молекулярных механизмов, посредством которых осуществляется геропротективное действие препарата.

Материал и методы. Геропротективные эффекты церебролизина обусловлены входящими в его состав пептидами. Пептидные компоненты церебролизина определяли с помощью анализа выборки больших масс-спектрометрических (МС) протеомных данных о составе препарата, полученных нами ранее [10]. Применение гибридной МС в 10 параллельных экспериментах с последующим использованием математических методов *de novo* МС-секвенирования позволило выявить в составе легкой пептидной фракции церебролизина (до 1500 Да) аминокислотные последовательности 14 635 пептидов, соответствующих 1643 нейрональным белкам протеома свиньи [10, 11]. Системно-биологическая оценка эффектов этих пептидов проводилась на основании анализа 23 334 аннотаций пептидов, экстрагированных из базы данных UNIPROT [12]. Для этого применяли метод анализа функциональных взаимосвязей [13], который позволил выделить потенциальные целевые белки, модулирование активности которых будет иметь геропротективный эффект.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью χ^2 -критерия, t-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента; кластерный анализ полученных данных — методом поиска метрических сгущений [14–17].

Результаты. Применение метода анализа функциональных взаимосвязей к собранной выборке протеомных данных о пептидном составе церебролизина позволило выделить 116 пептидов, которые могут проявлять геропротективный эффект. Анализ частоты этих пептидов в исследованных выборках протеомных данных позволил установить репрезентативное множество из 36 пептидов церебролизина, каждый из которых встречался не менее 2 раз при анали-

зе 10 выборок протеомных данных (табл. 1). Эти пептиды специфически ингибируют семь целевых белков человека (табл. 2), оказывают эндорфинергическое и вазодилаторное действие.

Представленные в табл. 1 данные указывают на наличие в составе церебролизина значительных количеств *энкефалин-подобных пептидов*, которые поддерживают эндорфинергическую систему ЦНС, что способствует увеличению продолжительности жизни за счет нейротрофических и нормотимических эффектов. Кроме того, церебролизин содержит пептиды, ингибирующие специфические целевые белки: протеинкиназу 1, активируемую митогеном (MAPK1), протеинкиназу С (PKC), циклинзависимую киназу 1 (CDK1), протеинкиназу VPRBP, киназу SGK1, mTOR и гамма-секретазу пресенилин 1 (PS1). Данные целевые белки характеризуются широким спектром физиологического действия, включая регуляцию клеточного деления, апоптоза, миграции, выживания и дифференцировки клеток, иммунного ответа и аутофагии (см. табл. 2).

Обсуждение. Изучение полученных результатов проводилось в трех направлениях: 1) наличие в составе церебролизина определенных пептидов; 2) взаимодействие этих пептидов с соответствующими целевыми белками и 3) взаимосвязь биологической активности рассмотренных целевых белков и геропротекции. Эти три аспекта рассмотрены по отношению к каждому из целевых белков, перечисленных в табл. 2.

Пептиды церебролизина, проявляющие геропротективные эффекты через модуляцию активности киназы человека. В составе церебролизина были найдены пептиды, которые могут являться специфическими конкурентными ингибиторами по меньшей мере семи целевых белков, ингибирование которых соответствует геропротективному эффекту (гамма-секретаза PS1 и киназы MAPK1, PKC, CDK1, VPRBP, SGK1 и mTOR). Напомним, что ингибирование специфических киназ (т. е. ферментов, осуществляющих перенос фосфатной группы на те или иные белки) — современное направление поиска новых лекарств [18]. Имеющиеся биохимические данные позволяют утверждать, что пептиды церебролизина осуществляют именно конкурентное ингибирование этих ферментов, подразумевающее прямое взаимодействие пептидов с активными центрами белков.

Аутофагия — своего рода «уборка в клетке», т. е. процесс утилизации отработанных (абнормальных) белков, способствующий геропротекции. Снижение аутофагии связано с уменьшением продолжительности жизни клеток и модельных организмов [19]. *Киназа mTOR* (известная также как «FK506-связывающий белок» и «целевой белок рапамицина») — центральный регулятор метаболизма, деления и выживания клеток в ответ на действие хронического стресса, гормонов, факторов роста, избытка углеводов и др. [20]. Киназа mTOR регулирует не только аутофагию, но и митохондриальный биогенез и синтез липидов (через белки SREBF1 и LPIN1).

Пептиды церебролизина PGGTFF и PGNTLF соответствуют фрагменту 38–43 PGGTLF фактора инициации трансляции 4E EIF4EBP2, в котором киназа mTOR фосфорилирует остаток треонин-37, расположенный непосредственно перед фрагментом 38–43 [21]. Соответственно, указанные пептиды церебролизина будут ингибировать киназу mTOR (рис. 1, а). Ингибирование mTOR пептидами цереб-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Пептиды церебролизина с потенциальным геропротективным действием

С	Пептид	Ген	Белок	Пептид белка	Таргет	Участок белка
2	VQTLAH	ADM	Адреномедуллин	VQKLAH	ADM-рецептор	117–122 адреномедуллин
3	DLASEF	ADM	Адреномедуллин	DVASEF	ADM-рецептор	25–30 пробелок
2	LDVASE	ADM	Адреномедуллин	LDVASE	ADM-рецептор	25–30 пробелок
8	DLLLTP	ARHGEF2	Rho-фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 2	ELLLTP	MAPK1/3	675–680, 679 фосфотреонин
7	LLLTPK	ARHGEF2	Rho-фактор обмена гуаниновых нуклеотидов 2	LLLTPR	MAPK1/3	676–681, 679 фосфотреонин
4	NLDTGQ	ATAD2B	AAA-доменсодержащий белок 2B	NLSTGQ	PKC	116–121, 121 фосфосерин
3	LGFSK	ATF6	ЦАМФ-зависимый фактор транскрипции ATF-6	LGFSAK	PS1	419–424, 419–420 протеолиз
2	LGFSGK	ATF6	ЦАМФ-зависимый фактор транскрипции ATF-6	LGFSAK	PS1	419–424, 419–420 протеолиз
6	LDFSFP	BTBD8	ВТВ/POZ-содержащий белок 8	LDISFP	MAPK1/3	147–152, 147 фосфосерин
5	RPVTPR	CASP9	Каспаза 9	RPETPR	MAPK1	122–127, 125 фосфотреонин
5	RLLFSK	CDKN1A	Ингибитор циклинзависимой киназы 1	RLIFSK	PKC	156–161, 160 фосфосерин
4	FPPFPL	DAPK1	Протеинкиназа DAPK1	FPPSPL	MAPK1	731–736, 734 фосфосерин
3	GGAGGL	DES	Десмин	GGAGGL	AURKB	61–66, 60 фосфосерин
9	GNPLSS	DES	Десмин	GSPLSS	CDK1	27–32, 28 фосфосерин
4	SPLPSPV	DES	Десмин	SPLSSPV	CDK1	28–34, 28 фосфосерин
3	PLGAPL	DES	Десмин	PLGSPL	CDK1	25–30, 28 фосфосерин
3	SPLASP	DES	Десмин	SPLSSP	CDK1	28–33, 28 фосфосерин
5	PGGTFF	EIF4EBP2	Фактор инициации трансляции 4E	PGGTLF	mTOR	38–43, 37 фосфотреонин
3	PGNTLF	EIF4EBP2	Фактор инициации трансляции 4E	PGGTLF	mTOR	38–43, 37 фосфотреонин
10	FFRR	GRIA2	Глутаматный рецептор 2	FFRR	PKC	679–682, 683 фосфосерин
2	LTVAPK	GSG2	Протеинкиназа хаспин	LTVTPK	AURKB	94–99, 93 фосфосерин
4	VLLPKK	H2AFJ	Гистон H2A.J	VLLPKK	VPRBP	115–120, 121 фосфотреонин
2	LVGKDG	KCNJ1	Выпрямительный калиевый канал 1	LVSKDG	SGK1	42–47, 44 фосфосерин
5	LSELLHK	MCTS1	Белок MCTS1	LRLHKK	MAPK1/3	82–87, 81 фосфотреонин
2	TDFGDK	MDH1B	Малатдегидрогеназа 1B	TDFDNK	SGK1	166–171, 166 фосфосерин
5	YGGFLPR	PENK	Проэнкефалин	YGGFLKR	Лей-энкефалин	230–236, 230–234 лей-энкефалин
5	YGGFMK	PENK	Проэнкефалин	YGGFMR	Мет-энкефалин	186–191, 186–193 мет-энкефалин
5	KDLLQL	PENK	Проэнкефалин	KELLQL	Син-энкефалин	66–71, 25–97 син-энкефалин
4	RPFLLR	PLSCR2	Фосфолипидная скрамблаза 2	RPFTLR	PKC	146–151, 149 фосфотреонин
6	SHLG-HR	PSEN1	Пресенилин 1	SHLGPHR	PKC	346–352, 346 фосфосерин
5	TPLFLP	RSPH3	Белок RSPH3	TPLFIP	MAPK1	286–291, 286 фосфотреонин
2	LLQLLG	SLC2A4	Транспортер глюкозы SLC2A4	LLQLLG	SGK1	275–280, 274 фосфосерин
10	LLLSPR	STMN1	Статмин	LILSPR	CDK1, MAPK1/3	22–27, 25 фосфосерин

С	Пептид	Ген	Белок	Пептид белка	Таргет	Участок белка
8	PEFPLS	<i>STMN1</i>	Статмин	PEFPLS	CDK1, MAPK1/3	33–38, 38 фосфосерин
6	FPLSPPK	<i>STMN1</i>	Статмин	FPLSPPK	CDK1, MAPK1/3	35–41, 38 фосфосерин
5	EFPLSP	<i>STMN1</i>	Статмин	EFPLSP	CDK1, MAPK1/3	34–39, 38 фосфосерин

Примечание. С – полуколичественная оценка содержания пептидов в церебролизине; соответствует числу подвыборок протеомных данных, в которых был идентифицирован пептид с данной последовательностью (максимальное значение – 10). Строки таблицы упорядочены по названиям соответствующих генов.

Таблица 2. Таргетные белки, специфическое ингибирование которых пептидами церебролизина способствует геропротекции

Ген	Белок	Функция
<i>CDK1</i>	Киназа CDK1 [□]	Активатор митотической фазы деления клеток
<i>DCAF1</i>	Ург-взаимодействующий белок-киназа	Опосредует протеасома-зависимую деградацию метилированных белков и апоптоз
<i>MAPK1</i>	Киназа MAPK1	Опосредует рост, адгезию, выживание и дифференцировку клеток
<i>MTOR</i>	Киназа mTOR	Центральный регулятор метаболизма, деления и выживания клеток, аутофагии
<i>PRKCE</i>	Киназа PRKCE	Регуляция клеточной адгезии, подвижности, миграции и деления клеток, иммунного ответа и аутофагии
<i>PSEN1</i>	Гамма-секретеза PS1	Способствует вызреванию Notch-рецептора и бета-амилоидного белка
<i>SGK1</i>	Киназа SGK1	Регуляция роста, выживания, миграции, апоптоза клеток и реакции на стресс

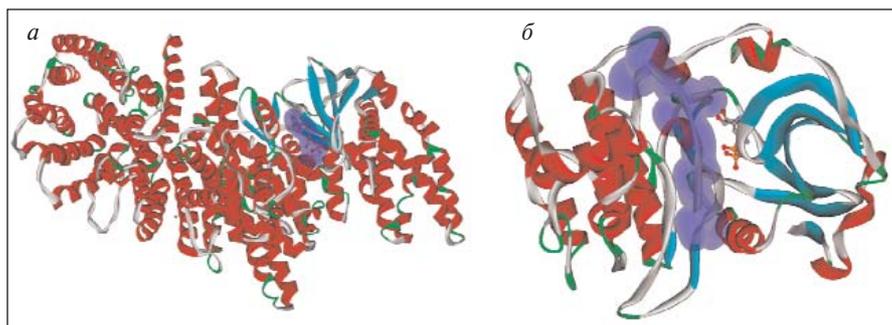


Рис. 1. Пространственные структуры таргетных белков, ингибирование которых пептидами церебролизина способствует поддержанию аутофагии. Показаны области связывания пептидов церебролизина в структурах белков (выделено синим): а – mTOR (ген *MTOR*), модель на основе PDB-файла 4JSP; б – киназа PRKCE (ген *PRKCE*, модель на основе PDB-файлов 2WH0, 5LIH)¹

ролизина важно, потому что активность киназы mTOR, которая фосфорилирует и снижает активность белков ULK1 и DAP, уменьшает аутофагию [22]. Таким образом, ингибирование mTOR способствует увеличению продолжительности жизни как отдельных клеток, так и организма в целом [23] благодаря усилению аутофагии. В случае нейронов повышение аутофагии соответствует усилению утилизации абнормальных белков, которые стимулируют развитие нейродегенерации (бета-амилоид, тау-белок и др.).

Биологические функции PKC, в частности киназы PRKCE, достаточно обширны: регуляция клеточной адгезии, подвижности, миграции и деления клеток, роста ней-

ронов, снижение реакции рецепторов гамма-аминомасляной кислоты на этанол и бензодиазепины, передачи провоспалительных сигналов от толл-рецептора TLR4 [24] (ингибирование TLR4 ослабляет индуцированное старением ремоделирование миокарда и сохраняет сократительную дисфункцию миокарда благодаря поддержке аутофагии) [25]. PKC также необходима для передачи сигналов от рецептора ангиотензина 2 [26] и ингибирования старения паренхимы почек [27].

В составе церебролизина найдено пять пептидов (NLDTGQ, RLLFSK, FFRR, RPFLLR и SHLGHR), являющихся потенциальными ингибиторами PKC (рис. 1, б). Пептид FFRR был идентифицирован в 10 из 10 проведенных протеомных экспериментов, идентичен фрагменту 679–682 FFRR глутаматного рецептора GRIA2. Ингибиторами PKC также являются пептид RPFLLR (соответствующий фрагменту 146–151 RPFTLR белка PLSCR2, в котором фосфорилируется треонин-149, отсутствующий в пептиде RPFLLR) и пептид SHLGHR, соответствующий фрагменту 346–352 SHLGPHR гамма-секретезы PS1 [28]. Ингибирование PKC пептидами церебролизина способствует реализации известных кардио-, нефро- и нейропротективных эффектов препарата [29, 30].

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

Киназы – регуляторы апоптоза и деления клеток.

CDK1 необходима для активации деления клеток. При повреждении ДНК CDK1 инактивируется белком EIF2AK2 для остановки цикла деления клетки и активации механизмов репарации ДНК [31]. Ингибирование CDK1 тормозит апоптоз нейронов, вызванный ишемией вследствие дефицита глюкозы и кислорода в эксперименте [32]. Ограничение избыточного потребления глюкозы приводит к кратковременной остановке клеточного цикла посредством ингибирования CDK1, что продлевает жизнь клеток [33]. В составе церебролизина найдено не менее восьми пептидов, которые могут ингибировать CDK1 (GNPLSS, SPLPSPV, PLGAPL, SPLASP, LLLSPR, PEFPLS, FPLSPPK, EFPLSP; рис. 2, а). Ингибирование CDK1 перечисленными выше пептидами церебролизина важно для пациентов с неврологическими заболеваниями, страдающих сахарным диабетом, метаболическим синдромом, инсулинрезистентностью. Отметим, что пептиды LLLSPR, PEFPLS, FPLSPPK и EFPLSP могут также ингибировать и MAPK1.

MAPK1 опосредует рост, адгезию, выживание и дифференцировку клеток, модулируя активность белков-регуляторов апоптоза (BAD, CASP9, DAPK1, IER3, MCL1, PPARG и др.) [34]. Избыток активных форм кислорода стимулирует сигнальный путь NF-κB и сигнальный путь MAPK, что вызывает увеличение концентрации фактора некроза опухолей и экспрессию металлопротеиназ, вызывающих деградацию соединительной ткани различных органов. Поэтому ингибирование киназы MAPK1 вносит определенный вклад в геропroteкцию.

В составе церебролизина найдено не менее семи пептидов – ингибиторов MAPK1 (FPPFPL, LSLLHK, RPVTPR, TPLFLP, DLLLTP, LLLTPK, LDFSFP и др.). В частности, пептид церебролизина FPPFPL соответствует фрагменту 731–736 FPPSPL белка DAPK1, в котором MAPK1 фосфорилирует остаток серин-734 [35]. В пептиде FPPFPL серин отсутствует, поэтому этот пептид – весьма вероятный ингибитор MAPK. Другой пример – пептид LSLLHK, соответствующий фрагменту 82–87 LRLLNK белка MCTS1. Известно, что MAPK1 фосфорилирует треонин-81 в белке MCTS1, так что мутация 81 T->A приводит к потере фосфорилирования [36]. В соответствующей позиции пептида церебролизина LSLLHK треонин отсутствует, поэтому пептид LSLLHK – конкурентный ингибитор MAPK1 (рис. 2, б).

Гамма-секретеза PS1 (ген *PSEN1*) способствует вызреванию Notch-рецептора [37]. Гамма-секретеза расщепляет белок CDH1, тем самым негативно регулируя передачу сигналов каскада Wnt, который важен для выживания различных типов клеток, в том числе нейронов [38]. Ингибирование гамма-секретезы будет уменьшать активность Notch-рецептора, что приводит к снижению

уровня бета-амилоида в модели болезни Альцгеймера у мышей [39]. Пептиды церебролизина LGFSSK и LGFSGK, имитируя пептидный субстрат гамма-секретезы LGFSAK (фрагмент 419–424 белка ATF6) [40], могут специфически связываться с активным центром гамма-секретезы, ингибируя фермент (рис. 2, в).

Протеинкиназа SGK1 (рис. 2, г) осуществляет регуляцию роста, выживания, миграции, апоптоза клеток. SGK1 способствует удержанию натрия в почках и элиминации калия из почек, реализуя зависимость артериального давления от потребления соли. Киназа SGK1 регулирует активность сигнальных белков GSK3A/B, PMM2 и CTNNB1 и NF-κB. Высокая активность SGK1 способствует развитию артериальной гипертензии и диабетической нефропатии [41]. Пептид церебролизина LVGKDG соответствует фрагменту 42–47 LVSKDG белка KCNJ1, в котором SGK1 фосфорилирует серин-44. Поскольку серин отсутствует в пептиде LVGKDG, данный пептид может являться специфическим ингибитором SGK1 [42]. Аналогично ингибиторами SGK1 будут и пептиды TLFNGK и LLQLLG.

Ург-взаимодействующий белок киназы (VPRBP, DCAF1) обладает свойствами субстрат-распознающего компонента ферментного комплекса убиквитин-лигазы E3, опосредующей протеасома-зависимый протеолиз метилированных белков [43]. Пептид церебролизина VLLPKK, идентичный фрагменту 115–120 VLLPKK гистона H2A.J, является потенциальным ингибитором VPRBP (так как в этом пептиде отсутствует треонин, соответствующий треонину-121

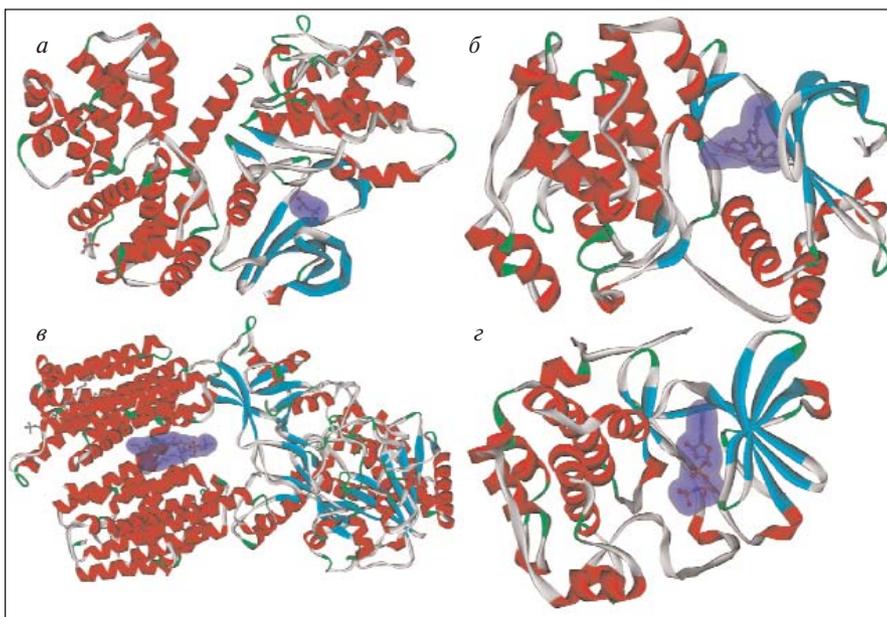


Рис. 2. Пространственные структуры целевых белков, ингибирование которых пептидами церебролизина важно для предотвращения избыточного апоптоза и поддержки деления клеток. Показаны области связывания пептидов церебролизина в структурах белков (выделено синим): а – CDK1 (модель на основе PDB-файла 4YC3); б – MAPK1 (PDB- файл 1PME); в – гамма-секретеза PS1 (*PSEN1*, PDB-файл 5A63); г – протеинкиназа SGK1 (PDB-файл 2R5T)

гистона H2A.J). Ингибирование VPRBP важно для геропroteкции, поскольку эта киназа участвует в JNK-опосредованном апоптозе нейронов и других типов клеток [44].

Энкефалин-подобные и адреномедуллин-подобные пептиды церебролизина. Лей-энкефалин (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu, YGGFL) и мет-энкефалин (Tyr-gly-gly-phe-met, YGGFM) – эндогенные нейротрансмиттеры, активирующие опиоидные рецепторы и участвующие в поддержании положительного настроения и адекватной реакции на стресс. Поддержание эндорфинергической нейротрансмиссии – важное направление в профилактике старения мозга.

В наших предыдущих работах [7, 10, 11] было показано, что в состав церебролизина входит более 40 пептидных фрагментов проэнкефалинов А/В (гены *PENK*, *PDYN*) и проопиомеланокортина (ген *POMC*). Пептид церебролизина YGGFLPR (найден в 5 из 10 протеомных экспериментов) является аналогом эндогенного лей-энкефалина, а пептид YGGFMK (также 5 из 10 экспериментов) – аналогом эндогенного мет-энкефалина (см. табл. 1). Кроме того, в 9 из 10 протеомных экспериментов с церебролизинном был выявлен пептидный фрагмент GGFLPR проэнкефалина, который представляет собой частичный аналог обоих энкефалинов.

Поддержание эндорфинергической нейротрансмиссии посредством пептидов церебролизина стимулирует различные процессы, прямо или косвенно способствующие геропротекции (включая анальгезию, синтез BDNF, противовирусный и противоопухолевый эффекты), устранению нарушений дофаминергической и ацетилхолиновой нейротрансмиссии [7]. К геропротективным эффектам энкефалинов относятся также ингибирование продукции активных форм кислорода в результате активации сигнального каскада выживания клеток Wnt/ β -катенин, повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксида-

зы. Очевидно, что эти эффекты пептидов церебролизина способствуют прежде всего повышению качества и продолжительности и жизни нервной ткани.

В составе церебролизина были найдены пептиды, проявляющие противовоспалительное действие [10, 11, 29], важное для геропротекции. У пожилых пациентов, страдающих хронической ишемией мозга, старение когнитивной сферы происходит значительно быстрее на фоне повышенного уровня провоспалительных факторов (белков СРБ, МРС1 и др.) [45]. Препараты, характеризующиеся максимальным числом положительных и минимальным числом побочных эффектов, а также способностью увеличивать продолжительность жизни, являются наиболее предпочтительными для пожилых пациентов [46, 47].

Заключение. В настоящей работе в пептидном составе церебролизина были выделены 36 фрагментов пептидов, участвующих в геропротекции. Они включают пептиды – миметики адреномедуллина и энкефалинов, пептиды – ингибиторы семи таргетных белков человека: MAPK1/3, PKC, PS1 (гамма-секретаза), CDK1, VPRBP, SGK1 и MTOR. Приведены экспериментальные и клинические данные, указывающие на важность установленных таргетных белков и соответствующих пептидов.

Таким образом, церебролизин может проявлять геропротективные эффекты посредством ингибирования семи таргетных белков, активации эндорфинергической нейротрансмиссии и опосредованной нормализации тонуса сосудов.

*Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ №19-07-00356.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeeh J. Medication review – seven steps to improve pharmacotherapy in elderly adults. *MMW Fortschr Med.* 2016 Jun 9;158(11):54-7. doi: 10.1007/s15006-016-8383-x.
2. Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(6):581-590. doi: 10.1159/000502257. Epub 2019 Sep 13.
3. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2018 Apr;39(4):629-640. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0.
4. Zhang D, Dong Y, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Cerebrolysin for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4191670. doi: 10.1155/2017/4191670.
5. Ghaffarpasand F, Torabi S, Rasti A, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Dec 27;15:127-135. doi: 10.2147/NDT.S186865. eCollection 2019.
6. Gauthier S, ProaЦо JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(5-6):332-47. doi: 10.1159/000377672.
7. Громова ОА, Торшин ИЮ. Мульти-модальный эффект церебролизина против во-
- инствующего редуционизма. Неврологический вестник. 2008;(3):83-91. [Gromova OA, Torshin IYu. Multimodal effect of Cerebrolysin against militant reductionism. *Neurologicheskii vestnik.* 2008;(3):83-91. (In Russ.)].
8. Chemer N, Bilanovskyi V. Cerebrolysin as a New Treatment Option for Post-Stroke Spasticity: Patient and Physician Perspectives. *Neurol Ther.* 2019 Jun;8(1):25-27. doi: 10.1007/s40120-019-0128-1.
9. Рохлина МЛ, Козлов АА, Усманова НН, Смирнова ЕА. Применение церебролизина при героиновой наркомании. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001;(3):98-102. [Rokhlina ML, Kozlov AA, Usmanova NN, Smirnova EA. The use of Cerebrolysin in heroin addiction. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2001;(3):98-102. (In Russ.)].
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Згода ВГ, Тихонова ОВ. Комплексный протеомный анализ «легкой» пептидной фракции препарата Церебролизин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):75-83. [Gromova OA, Torshin IYu, Zgoda VG, Tikhonova OV. Complex proteomic analysis of the "light" peptide fraction of Cerebrolysin. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(8):75-83. (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Згода ВГ и др. О пептидах Церебролизина, способствующих нормотимии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(12):68-74. [Torshin IYu, Gromova OA, Zgoda VG, et al. About the peptides of Cerebrolysin contributing mood stabilization. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(12):68-74. (In Russ.)].
12. UniProt Consortium. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D506-D515. doi: 10.1093/nar/gky1049.
13. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books.
14. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26(2):274-84.
15. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26(3):483-96.
16. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2017;27(2):184-99.
17. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification.

- Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25(4):577-87.
18. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лида АМ и др. Таргетное действие глюкозамина сульфата при сочетании остеоартрита и опухолевой патологии. 2019;(6):23-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Targeted action of glucosamine sulfate in combination of osteoarthritis and tumor pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(6):23-30. (In Russ.)].
 19. Schmeisser K, Parker JA. Pleiotropic Effects of mTOR and Autophagy During Development and Aging. *Front Cell Dev Biol*. 2019 Sep 11;7:192. doi: 10.3389/fcell.2019.00192. eCollection 2019.
 20. Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med*. 2015 Apr;21(4):395-400. doi: 10.1038/nm.3824.
 21. Dephoure N, Zhou C, Villen J, et al. A quantitative atlas of mitotic phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(31):10762-7. doi: 10.1073/pnas.0805139105.
 22. Koren I, Reem E, Kimchi A. DAP1, a novel substrate of mTOR, negatively regulates autophagy. *Curr Biol*. 2010;22(20):1093-8. doi: 10.1016/j.cub.2010.04.041.
 23. Blagosklonny MV. Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging (Albany NY)*. 2019 Oct 4; 11(19):8048-8067. doi: 10.18632/aging.102355. Epub 2019 Oct 4.
 24. Numazaki M, Tominaga T, Toyooka H, Tominaga M. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residues. *J Biol Chem*. 2002;277(16):13375-8. doi: 10.1074/jbc.C200104200.
 25. Wang S, Ge W, Harns C, et al. Ablation of toll-like receptor 4 attenuates aging-induced myocardial remodeling and contractile dysfunction through NCoRI-HDAC1-mediated regulation of autophagy. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Jun; 119:40-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.009. Epub 2018 Apr 13.
 26. Ruan X, Arendshorst WJ. Role of protein kinase C in angiotensin II-induced renal vasoconstriction in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1996 Jun;270(6 Pt 2):F945-52. doi: 10.1152/ajprenal.1996.270.6.F945.
 27. Umeda K, Wakui H, Maeda A, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Regulates Kidney Aging and Lifespan Independent of Angiotensin. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 27;6(8). pii: e006120. doi: 10.1161/JAHA.117.006120.
 28. Fluhrer R, Friedlein A, Haass C, Walter J. Phosphorylation of presenilin 1 at the caspase recognition site regulates its proteolytic processing and the progression of apoptosis. *J Biol Chem*. 2004 Jan 16;279(3):1585-93. Epub 2003 Oct 22.
 29. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 748 с.
 - [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 748 p.]
 30. Садин АВ, Жидоморов НЮ, Гоголева ИВ и др. Исследование нейрорегенеративного действия церебролизина при травматическом повреждении головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4):57-60. [Sadin AV, Zhidomorov NYu, Gogoleva IV, et al. Study of the neuroregenerative effect of Cerebrolysin in traumatic brain injury. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(4):57-60. (In Russ.)].
 31. Yu Z, Zhou X, Wang W, et al. Dynamic phosphorylation of CENP-A at Ser68 orchestrates its cell-cycle-dependent deposition at centromeres. *Dev Cell*. 2015 Jan 12;32(1):68-81. doi: 10.1016/j.devcel.2014.11.030.
 32. Marlier Q, Jibassia F, Verteneuil S, et al. Genetic and pharmacological inhibition of Cdk1 provides neuroprotection towards ischemic neuronal death. *Cell Death Discov*. 2018 Mar 16;4:43. doi: 10.1038/s41420-018-0044-7.
 33. Masuda F, Ishii M, Mori A, et al. Glucose restriction induces transient G2 cell cycle arrest extending cellular chronological lifespan. *Sci Rep*. 2016 Jan 25;6:19629. doi: 10.1038/srep19629.
 34. Hu S, Xie Z, Onishi A, et al. Profiling the human protein-DNA interactome reveals ERK2 as a transcriptional repressor of interferon signaling. *Cell*. 2009;139(3):610-22. doi: 10.1016/j.cell.2009.08.037.
 35. Chen CH, Wang WJ, Kuo JC, et al. Bidirectional signals transduced by DAPK/ERK interaction promote the apoptotic effect of DAPK. *EMBO J*. 2005 Jan 26;24(2):294-304. Epub 2004 Dec 16. doi: 10.1038/sj.emboj.7600510.
 36. Nandi S, Reinert LS, Hachem A, et al. Phosphorylation of MCT-1 by p44/42 MAPK is required for its stabilization in response to DNA damage. *Oncogene*. 2007 Apr 5;26(16):2283-9. doi: 10.1038/sj.onc.1210030.
 37. Steiner H, Romig H, Pesold B, et al. Amyloidogenic function of the Alzheimer's disease-associated presenilin 1 in the absence of endoproteolysis. *Biochemistry*. 1999 Nov 2; 38(44):14600-5. doi: 10.1021/bi9914210.
 38. Marambaud P, Shioi J, Serban G, et al. A presenilin-1/gamma-secretase cleavage releases the E-cadherin intracellular domain and regulates disassembly of adherens junctions. *EMBO J*. 2002 Apr 15;21(8):1948-56. doi: 10.1093/emboj/21.8.1948.
 39. Dovey HF, John V, Anderson JP, et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem*. 2001 Jan;76(1):173-81. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00012.x.
 40. Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell*. 2000 Dec;6(6):1355-64. doi: 10.1016/s1097-2765(00)00133-7.
 41. He P, Lee SJ, Lin S, et al. Serum- and glucocorticoid-induced kinase 3 in recycling endosomes mediates acute activation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucocorticoids. *Mol Biol Cell*. 2011 Oct;22(20):3812-25. doi: 10.1091/mbc.E11-04-0328.
 42. Yoo D, Kim BY, Campo C, et al. Cell surface expression of the ROMK (Kir 1.1) channel is regulated by the aldosterone-induced kinase, SGK-1, and protein kinase A. *J Biol Chem*. 2003 Jun 20;278(25):23066-75. doi: 10.1074/jbc.M212301200.
 43. Lee JM, Lee JS, Kim H, et al. EZH2 generates a methyl degron that is recognized by the DCAF1/DDB1/CUL4 E3 ubiquitin ligase complex. *Mol Cell*. 2012 Nov 30;48(4):572-86. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.004.
 44. Tamori Y, Bialucha CU, Tian AG, et al. Involvement of Lgl and Mahjong/VprBP in cell competition. *PLoS Biol*. 2010 Jul 13;8(7):e1000422. doi: 10.1371/journal.pbio.1000422.
 45. Воскресенская ОН, Захаров НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):32-6. [Voskresenskaya ON, Zakharov NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36
 46. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):46-54. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):46-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-46-54.
 47. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47-54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54.

Поступила 8.11.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба

Пудов Е.В., Сухачева Н.Н., Петелина И.С.

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34

Представлено клиническое наблюдение, в котором у пациента 84 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), принимавшего дабигатран по 110 мг 2 раза в день, развился повторный ишемический инсульт (ИИ), вызвавший дизартрию, левосторонний гемипарез, нарушение болевой чувствительности и расстройство координации движений. Через 170 мин с момента развития ИИ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана был назначен идаруцизумаб и проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). Через 24 ч после ТЛТ отмечалось уменьшение показателя шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) с 11 до 8 баллов, а при повторной компьютерной томографии головного мозга выявлен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка с геморрагической трансформацией по типу геморрагического инфаркта I типа. На 19-е сутки ИИ, после регресса геморрагической трансформации, возобновлен прием дабигатрана 110 мг 2 раза в день. Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику, подтверждает, что у пациентов с ФП, у которых развивается ИИ на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ.

Ключевые слова: дабигатран; идаруцизумаб; тромболитическая терапия; специфический антагонист.

Контакты: Евгений Валерьевич Пудов; pudov.eu@gmail.com

Для ссылки: Пудов ЕВ, Сухачева НН, Петелина ИС. Первый опыт тромболитической терапии инфаркта мозга в Российской Федерации после применения идаруцизумаба. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):68–71.

The first experience with thrombolytic therapy for cerebral infarction in the Russian Federation after the use of idarucizumab

Pudov E.V., Sukhacheva N.N., Petelina I.S.

*City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorodsky District, Nizhny Novgorod, Russia
34, Nesterov St., Nizhny Novgorod 603005*

The paper describes a clinical case in which an 84-year-old patient with non-valvular atrial fibrillation (AF) who took dabigatran 110 mg twice a day developed recurrent ischemic stroke (IS) that caused dysarthria, left-sided hemiparesis, pain sensitivity and movement coordination impairments. At 170 minutes after IS development, idarucizumab was prescribed and thrombolytic therapy (TLT) was performed to neutralize the anticoagulant effect of dabigatran. At 24 hours after TLT, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were observed to decrease from 11 to 8; and repeated brain computed tomography revealed an ischemic focus in the left cerebellar hemisphere with hemorrhagic transformation to hemorrhagic heart attack type I. On day 19 of IS following the reversal of hemorrhagic transformation, dabigatran was resumed at a dose 110 mg twice a day.

The described case, as well as other authors' data that reflect real clinical practice, confirms that the administration of idarucizumab is safe and allows TLT to be performed in patients with AF who develop IS while taking dabigatran.

Keywords: dabigatran; idarucizumab; thrombolytic therapy; specific antagonist.

Contact: Evgeny Valeryevich Pudov; pudov.eu@gmail.com

For reference: Pudov EV, Sukhacheva NN, Petelina IS. The first experience with thrombolytic therapy for cerebral infarction in the Russian Federation after the use of idarucizumab. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):68–71.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-68-71

В настоящее время не витамин-К-зависимые новые оральные антикоагулянты (НОАК) широко используются для профилактики ишемического инсульта (ИИ) и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1, 2]. Было показано, что НОАК более эффективны и безопасны, чем варфарин [3]. В 2018 г. в Российской Федерации был официально зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана — идаруцизумаб (Праксбайнд®). Идаруцизумаб представляет собой фраг-

мент человеческого моноклонального антитела (Fab) и показан для немедленной нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана при угрожающем жизни кровотечении или экстренном вмешательстве/процедуре, что позволяет быстро нормализовать параметры системы свертывания крови [4–6]. В последние годы появилось много сообщений об использовании идаруцизумаба в реальной клинической практике для нивелирования эффекта дабигатрана у больных с ИИ, которым показана экстренная тромболити-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ческая терапия (ТЛТ) [7–12]. В начале 2019 г. был опубликован обновленный национальный клинический протокол «Реперфузионная терапия ишемического инсульта», в котором подробно представлен алгоритм проведения ТЛТ у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты [13].

Приводим клиническое наблюдение, в котором впервые в Российской Федерации пациенту с ИИ перед выполнением ТЛТ для нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана введен идаруцизумаб.

Больной Г., 84 лет, поступил 15.11.2019 г. в 11 ч 45 мин в первичное сосудистое отделение на базе Городской клинической больницы № 5 Нижнего Новгорода с жалобами на нарушения речи, координации движений и слабость в левых конечностях. Со слов родственников, пациент заболел 15.11 в 10 ч 30 мин, когда появились указанные жалобы.

Из анамнеза известно, что пациент около 20 лет страдает гипертонической болезнью, в 2017 г. перенес ИИ с хорошим восстановлением — при выписке 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (*modified Rankin Scale, mRS*). Тогда же у пациента была впервые выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) и с целью вторичной профилактики ИИ назначен дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.

При поступлении: состояние средней тяжести, пациент нормального телосложения, кожные покровы бледные, цианоз губ. Дыхание жесткое, хрипов нет, число дыханий 18 в минуту. Границы сердца умеренно расширены влево, тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений — 80 в минуту, артериальное давление — 160/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Пациент оглушен (значение по шкале комы Глазго — 14 баллов). Продуктивному речевому контакту плохо доступен, на вопросы отвечает неразборчиво из-за речевых нарушений, инструкции выполняет. Менингеальных симптомов нет. Зрачки равной величины, прямая и содружественная реакции на свет сохранены. Диплопия при взгляде влево, объем движений глазных яблок полный. Центральные парезы мышц лица слева. Сильная дизартрия, глотание и фонация не нарушены. Легкий левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены слева, симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми — с промахиванием и интенцией. Гемигнорирование слева в одной модальности (сенсорной). Значение по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (*National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS*) — 11 баллов. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено (рис. 1).

Принимая во внимание острое начало заболевания, данные анамнеза (постоянная форма ФП, перенесенный ИИ), наличие неврологической симптоматики, у пациента диагностирован повторный ИИ в вертебробазиллярной системе. С учетом ранних сроков заболевания (поступил в пределах «терапевтического окна») пациенту было показано проведение ТЛТ. Единственным противопоказанием для ТЛТ явилось

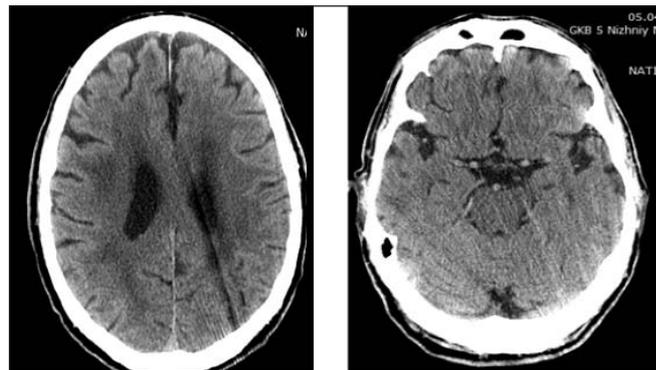


Рис. 1. КТ головного мозга при поступлении: отсутствие ишемических изменений

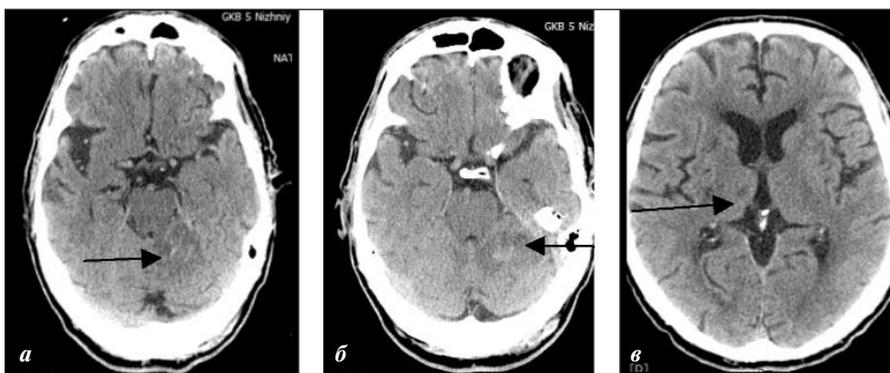


Рис. 2. КТ головного мозга через 24 ч после ТЛТ: а — ишемический очаг в левой гемисфере мозжечка (стрелка); б — геморрагическая трансформация очага инфаркта в левой гемисфере мозжечка по типу ГИ I (стрелка); в — очаг ишемии в правом таламусе (стрелка)

применение дабигатрана. Время приема последней дозы препарата было неизвестно (выяснить это у пациента не представлялось возможным в связи с сильной дизартрией). Для оценки наличия антикоагулянтного эффекта дабигатрана было определено тромбиновое время (ТВ), значение которого находилось за пределами верхней границы референсного диапазона и составляло 80 с (при норме 14–20 с). Исследована также функция почек: значение клиренса креатинина по Кокрофту–Голту — 54 мл/мин, что свидетельствовало о хронической болезни почек 3а стадии.

С целью нейтрализации антикоагулянтного эффекта дабигатрана в 13 ч 20 мин был введен специфический антагонист идаруцизумаб. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендуемая доза идаруцизумаба составила 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат вводился внутривенно последовательно 2 раза по 2,5 г (50 мл) в течение не более 5–10 мин. После введения идаруцизумаба был выполнен анализ крови для повторного определения ТВ и начато проведение ТЛТ алтеплазой (Актилизе®) по стандартной схеме из расчета 0,9 мг/кг массы тела (суммарная доза препарата — 72 мг). Через 20 мин после введения алтеплазы был получен результат анализа на ТВ, который выявил снижение этого показателя до 18,6 с, после чего ТЛТ была продолжена.

По данным КТ головного мозга, выполненной через 1 сут после ТЛТ, обнаружен очаг ишемии в левой гемисфере мозжечка размером около 36×10×28 мм (рис. 2, а), с геморрагической

трансформацией в виде геморрагического инфаркта (ГИ) I типа, с небольшими петехиями по краям инфаркта (рис. 2, б), также в таламусе справа имелся еще один очаг ишемии размером 9×4×5 мм (рис. 2, в).

Согласно определению клинического улучшения, на фоне ТЛТ показатель NIHSS должен уменьшиться как минимум на 4 балла в 1-е сутки, чего у нашего пациента не наблюдалось. Однако было отмечено уменьшение значения NIHSS с 11 до 8 баллов. Наличие геморрагической трансформации по типу ГИ I свидетельствовало о хорошей реканализации инфаркт-зависимой артерии после ТЛТ.

С целью контроля за геморрагической трансформацией на 7-е сутки заболевания была проведена КТ головного мозга: в прежнем объеме сохранялись петехии по краям инфаркта, но также стал более четко определяться субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области размером 22×12×16 мм в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 3). Наличие еще одного очага инфаркта в правой теменной доле у нашего пациента полностью объясняло развитие левостороннего гемипареза в начале заболевания.

При КТ-ангиографии сосудов мозга и шеи обнаружены гипоплазия правой позвоночной артерии и небольшие стенозы правой внутренней сонной артерии на 25% и устья левой средней мозговой артерии на 25%, что позволило исключить атеротромботический подтип ИИ.

Таким образом, у пациента развился повторный мультифокальный ИИ в вертебробазиллярной системе с двух сторон и в бассейне правой средней моз-

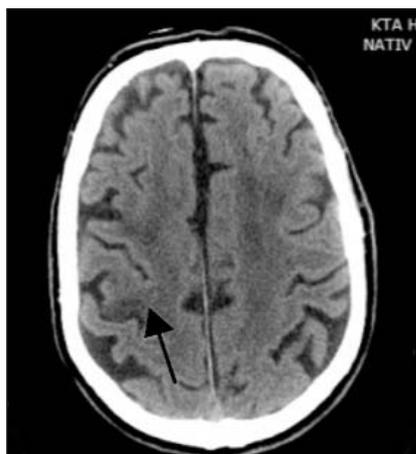


Рис. 3. КТ головного мозга: субкортикальный очаг ишемии в правой теменной области (стрелка)

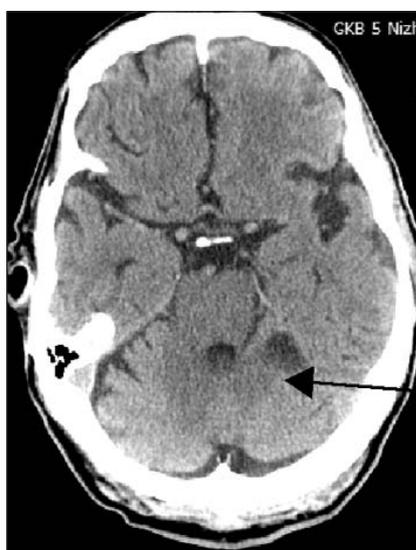


Рис. 4. КТ головного мозга: регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка (стрелка)

говой артерии, кардиоэмболического генеза на фоне постоянной формы ФП.

КТ головного мозга, выполненная на 19-е сутки заболевания, показала регресс геморрагической трансформации в левой гемисфере мозжечка (рис. 4). Также отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде уменьшения до 4 баллов по NIHSS.

Учитывая, что у пациента развился повторный кардиоэмболический инсульт, основной причиной которого явился нерегулярный прием антикоагулянта (больной периодически пропускал один из приемов препарата), с больным и его родственниками была проведена разъяснительная беседа о важности соблюдения режима лечения, после чего принято решение о возобновлении терапии дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в день на 19-е сутки заболевания.

Пациент выписан из стационара на 21-е сутки с показателем mRS 3 балла и направлен на второй этап реабилитации.

Заключение

В ситуациях жизнеугрожающего, неконтролируемого кровотечения, экстренных вмешательств или процедур может потребоваться немедленное нивелирование антикоагулянтного эффекта дабигатрана с помощью идаруцизумаба. Представленное наблюдение, как и данные других авторов, отражающие реальную клиническую практику [7–12], подтверждают, что у пациентов с ФП, у которых развивается ИИ на фоне приема дабигатрана, введение идаруцизумаба безопасно и позволяет провести ТЛТ. В настоящее время возможность нейтрализации эффекта НОАК имеется только для дабигатрана.

ЛИТЕРАТУРА

- Garber JL, Willenborg KL, Rose AE. Analysis of anticoagulant prescribing in non-valvular atrial fibrillation and development of a clinical tool for guiding anticoagulant selection. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):248-54. doi: 10.1007/s11239-015-1223-5.
- Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiplatelet therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Rev*. 2016 Sep-Oct;24(5):218-23. doi: 10.1097/CRD.000000000000088.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin inpatients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
- Ansell JE. Reversing the effect of oral anti-coagulant drugs: established and newer options. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Jun;16(3):163-70. doi: 10.1007/s40256-016-0162-7.
- Ревিশвили АШ, Шляхто ЕВ, Замятин МН и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;(92):59-72. [Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, et al. Features of emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliation document of the interdisciplinary group of experts. *Vestnik aritmologii*. 2018;(92):59-72. (In Russ.).]
- Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017 Jan;12(1):9-12. doi: 10.1177/1747493016669849. Epub 2016 Sep 30.
- Pollack Jr. CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort

analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.

9. Pijka S, Sztrihá LK, Sebastian Mutzenbach J, et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving Alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.

10. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – a national case collection.

Int J Stroke. 2017 Jun;12(4):383-391. doi: 10.1177/

1747493017701944. Epub 2017 Mar 24.

11. Sanak D, Jakubicek S, Cernik D, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 May;89(5):549-550. doi: 10.1136/jnnp-2017-316449.

Epub 2017 Oct 6.

12. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, et al.

Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran-

effect: Analysis of the cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar;28(3):815-820. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029. Epub 2018 Dec 17.

13. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. 80 с. [*Reperfuzyonnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskii protokol* [Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol]. Moscow; 2019. 80 p.] <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf>

Поступила 20.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение

Попова Т.Ф.¹, Грибачева И.А.¹, Марущак А.А.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №1», Региональный сосудистый центр, Новосибирск, Россия

¹630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Представлен клинический случай церебрального венозного инфаркта у молодой женщины, развившегося на фоне беременности вследствие синус-тромбоза. Своевременное обследование в условиях регионального сосудистого центра и назначение комплексной терапии позволили в значительной мере улучшить состояние больной.

Ключевые слова: венозный церебральный инфаркт; тромбофилия.

Контакты: Татьяна Федоровна Попова; popovamed07@rambler.ru

Для ссылки: Попова ТФ, Грибачева ИА, Марущак АА. Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):72–75.

Cerebral venous infarction: a clinical case

Popova T.F.¹, Gribacheva I.A.¹, Marushchak A.A.²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²City Clinical Hospital One, Regional Vascular Center, Novosibirsk, Russia

¹52, Krasnyi Pros., Novosibirsk 630091; ²6, Zalessky St., Novosibirsk 630047

The paper describes a clinical case of cerebral venous infarction developed due to sinus thrombosis in a young woman during pregnancy. Timely examination at the Regional Vascular Center and combination therapy could significantly improve the patient's status.

Keywords: cerebral venous infarction; stroke; thrombophilia.

Contact: Tatyana Fedorovna Popova; popovamed07@rambler.ru

For reference: Popova TF, Gribacheva IA, Marushchak AA. Cerebral venous infarction: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):72–75.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-72-75

Основопологающей тенденцией современной медицины является формирование тесного взаимодействия врачей разных специальностей, что создает условия для глубоко осмысленного подхода к постановке диагноза с учетом знания этиологии, патогенеза, нейрогенетики, нейроиммунологии цереброваскулярной патологии. Поскольку на сегодняшний день недостаточно данных о состоянии венозного оттока из полости черепа и причин дисрегуляции капиллярного мозгового кровотока у лиц молодого возраста, не имеющих других сосудистых факторов риска, особую актуальность представляет изучение нарушений системы гемостаза и оценка их роли как предикторов дизгемии мозговой ткани при остром нарушении мозгового кровообращения. Венозные церебральные нарушения нередко встречаются в практике врача-невролога, но далеко не всегда получают должную оценку на начальных этапах [1–4]. Причинами этих расстройств у лиц молодого возраста могут служить прием оральных контрацептивов, беременность, роды, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, сепсис и другие заболевания, нередко ассоциированные с наличием тромбофилий различного генеза [5, 6]. Большинство больных с хроническим венозным застоем достаточно долго не предъявляют характерных жалоб ввиду высокой устойчивости головного мозга к изменениям гомеостаза и церебральной гемодинамики [7–9]. Точные све-

дения о распространенности венозных церебральных нарушений представлены в специальной литературе недостаточно и, вероятно, встречаются намного чаще, чем диагностируются [10, 11]. Это обстоятельство в совокупности с отсутствием четких критериев диагностики и терапевтических подходов к ведению таких больных придает проблеме особое звучание [12–15]. Как иллюстрацию диагностики и тактики ведения пациентов с венозными церебральными нарушениями приводим клиническое описание больной, находившейся на лечении в Региональном сосудистом центре (РСЦ) №1 Новосибирска.

Больная П., 38 лет, служащая, находилась на лечении в РСЦ №1 Новосибирска с 01.09 по 24.09.2018 г.

Больная доставлена в РСЦ после генерализованного судорожного эпилептического припадка. Жалобы на выраженную головную боль затылочной локализации, тошноту, однократную рвоту.

Головная боль разной степени интенсивности, преимущественно в утренние часы, беспокоит с юношеских лет. Нередко обращалась к неврологу, заболевание расценивалось как вегетативная дисфункция (?). Во время первой беременности в возрасте 29 лет к характерным головным болям присоединились головокружение, связанное с изменением положения тела, сопровождающееся шумом в ушах, периодическое чувство дискомфорта и усталости в глазах, нарушение сна.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование на носительство вариантов полиморфизмов генов

Кодируемый блок	Полиморфизм	Результат	
Клеточный гемостаз (тромбоцитарный)			
GrIa	Тромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин-альфа2)	807 C>T	C/C
GrIIa	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин-бета3)	1565 T>C	T/T
Плазменный гемостаз			
FGB	Фибриноген	-455 G>A	A/A
FII	II коагуляционный фактор (протромбин)	20210 G>A	G A
FV	Фактор Лейдена	1691 G>A	A/A
FVII	VII коагуляционный фактор	10976 G>A	G/G
FXIII	XIII коагуляционный фактор	G>T	G/G
PAI1	Ингибитор активатора плазминогена	675 5G>4G	4G/4G
Фолатный цикл			
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	677 C>T	C T
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	1298 A>C	A/C
MTR	Метионин редуктаза	2756 A>G	A/A
MTRR	Метионин синтаза редуктаза	66 A>G	A/G

Родоразрешение путем кесарева сечения в связи с поздним гестозом. Два года назад на фоне приема оральных контрацептивных средств (ОКС) возникли клинические проявления тромбофлебита глубоких вен правой ноги, которые быстро регрессировали после отмены ОКС и короткого курса антикоагулянтов. В августе 2018 г. на фоне наступившей незапланированной беременности (7–8 нед) отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания интенсивности головной боли не только в утренние часы, но и при натуживании, работе внаклон, приеме небольших доз алкоголя. Появилось ощущение давления на глазные яблоки изнутри, присоединился постоянный шум в голове.

Из анамнеза жизни известно, что больная имеет одного ребенка, установленных хронических соматических заболеваний не имеет.

На момент поступления уровень сознания по шкале комы Глазго 15 баллов. Больная имеет избыточную массу тела: рост 162 см, масса тела 89 кг. Кожные покровы бледные, влажные. Выявляется характерная «венозная триада»: значительно развитая подкожная сосудистая сеть на лице и шее, пастозность лица с цианозом кожных покровов, инъектированность склер. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 82 удара в 1 мин, артериальное давление – 100/65 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания – 26 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: менингеальных симптомов нет, зрачки одинаковой величины, зрачковые реакции вялые; корнеальные рефлексы низкие с двух сторон; болезненность в точках выхода первой ветви тройничного нерва с легкой гипестезией в зоне иннервации данной ветви с двух сторон, объем и сила движений в конечностях достаточные, оживление рефлексов

и симптом Бабинского справа, нарушения координации и чувствительности не определяются.

При комплексном обследовании данных, свидетельствующих о наличии актуальной или хронической инфекции, онкологического процесса и иммунодефицитного состояния, не выявлено. В общем анализе мочи, крови, биохимическом анализе крови на содержание сахара, общего белка и его фракций, калия, натрия, трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины отклонений от референтных показателей не отмечено. При электроэнцефалографии эпилептической активности не выявлено. Коагулограмма: протромбиновый индекс – 111,1%, фибриноген – 3,2 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 4,6 с, протромбиновое время – 15,8 с, Д-димер – 8,60 мг/л, международное нормализованное отношение – 2,67, тест тромбодинамики – состояние тромбоцитической готовности. Проведено молекулярно-генетическое исследование на носительство вариантов полиморфизмов генов. Выявлены мутантные варианты полиморфизма генов (см. таблицу) F5 (A/A), FGB (A/A), PAI1 (4G/4G). Дуплексное сканирование вен нижних конечностей – гиперэхогенные структуры в просвете правой вены бедра, стенка сосуда гиперэхогенна, реканализация до 100%. При мультиспиральной компьютерной томографии сосудов головного мозга (МСКТ-ангиографии): тромбоз левой внутренней яремной вены с переходом на поперечный и сигмовидный синусы слева (рис. 1–3) с формированием очага инфаркта в левой височной доле (рис. 4).

Клинический диагноз: венозный ишемический инсульт с формированием очага инфаркта в левой височной доле, обусловленный тромбозом левой внутренней яремной вены с переходом на поперечный и сигмовидный синусы слева с судорожным синдромом по анамнезу, синдромом пирамидной недостаточности справа на фоне коагулопатии. Беременность 8–9 нед.

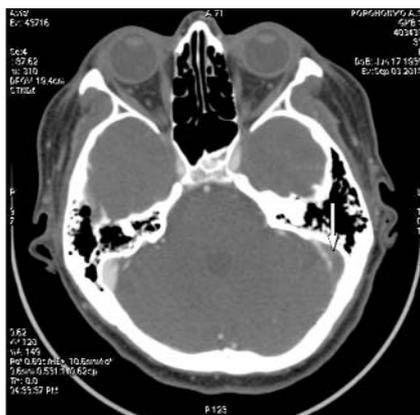


Рис. 1. МСКТ больной П. Тромбоз левого сигмовидного синуса

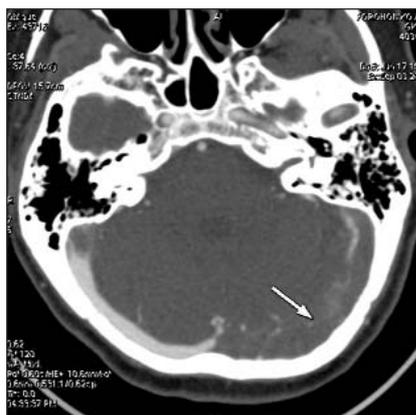


Рис. 2. МСКТ больной П. Тромбоз сигмовидного и поперечного синусов

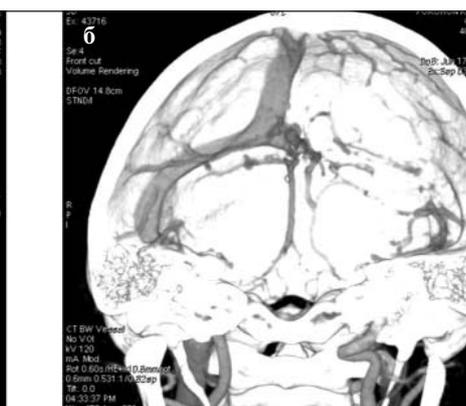


Рис. 3. МСКТ больной П. Тромбоз поперечного синуса (а, б)

сии. Уже через 2 нед состояние больной значительно улучшилось — снизилась интенсивность головной боли, уменьшились отеки на лице и цианоз. Судорожные приступы не повторялись.

Таким образом, внезапное ухудшение состояния на ранних сроках возникшей беременности, исключение другой инфекционной, соматической, онкологической патологии, наличие характерных изменений в системе гемостаза и молекулярно-генетического исследования на носительство вариантов полиморфизмов генов, данные МСКТ-ангиографии позволили поставить правильный клинический диагноз, что было кос-



Рис. 4. МСКТ больной П. Очаг инфаркта в левой височной доле

Консилиум, учитывая клинические и параклинические данные, принял решение о прерывании беременности по медицинским показаниям. Согласно существующему стандарту оказания медицинской помощи больной были назначены антикоагулянты (эноксапарин с последующим переводом на варфарин), веноτονники (детралекс), мочегонные (ацетазоламид — диакарб) и нейпротектор мультимодального действия Актовегин — препарат, повышающий энергоёмкость клеток через механизм повышения захвата и утилизации глюкозы и кислорода. Ангиопротективный эффект заключается в улучшении деятельности микроциркуляторного русла, которое при венозной энцефалопатии начинает страдать достаточно рано [13, 14]. Назначение Актовегина позволило снизить повреждающее действие гипок-

венно подтверждено существенным улучшением состояния пациентки на фоне проведенного лечения.

Описанный клинический случай является прекрасной иллюстрацией типичного течения церебрального венозного инфаркта у молодой женщины с характерными жалобами и анамнезом, клинической симптоматикой и динамикой ее изменения под действием отягощающих факторов и лечения. К сожалению, эти данные не получили своевременной трактовки на догоспитальном этапе, в связи с чем не была продумана тактика ведения, пациентке не были даны правильные рекомендации по образу жизни и лечению, что привело к развитию осложнения в виде венозного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова ЛА. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии головного мозга: клиника, диагностика, лечение. Неврологический вестник. 2010;XLII(2): 62-7. [Belova LA. Venous cerebral discirculation in chronic cerebral ischemia: clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii Vestnik*. 2010;XLII(2):62-7 (In Russ.)].
2. Манвелов ЛС, Кадьков АВ. Венозная недостаточность мозгового кровообращения. Нервные болезни. 2007;(2):18-21. [Manvelov LS, Kadykov AV. Venous cerebrovas-
3. Стаднюк ЛА, Приходько ВЮ, Кашковский ДО. Синдром хронической венозной дисциркуляции головного мозга. В кн.: Сборник статей XVI Международной конференции «Современные стратегии и тактика в неврологии». Трускавец, 23–25 апреля 2014. Трускавец; 2014. С. 54-61. [Stadnyuk LA, Prikhod'ko VYu, Kashkovskii DO. Syndrome of chronic venous discirculation of the brain. In: *Sbornik statei XVI Mezhdunarodnoi konfer-*
- entsii «Sovremennye strategii i taktika v neurologii» [Collection of articles of the XVI International Conference "Modern strategies and tactics in neurology"]. Truskavets, 23-25 April 2014. Truskavets; 2014. P. 54-61 (In Russ.)].
4. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение. Поликлиника. Спецвыпуск Неврология/Ревматология. 2018;(5):23-7. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. Chronic cerebral venous insufficiency. Etiology,

- clinic, treatment. *Poliklinika. Spetsvypusk Nevrologiya/Revmatologiya*. 2018;(5):23-7].
5. Стойко ЮМ, Замятина АВ. Хроническая венозная недостаточность у беременных: факторы риска, диагностика и лечение. *Гинекология*. 2007;5(9):34-6. [Stoiko YuM, Zamyatina AV. Chronic venous insufficiency in pregnant women: risk factors, diagnosis and treatment. *Ginekologiya*. 2007;5(9):34-6 (In Russ.)].
6. Юпатов ЕЮ. Хроническая венозная недостаточность и беременность. *Практическая медицина*. 2009;2(34):44-8. [Yupatov EYu. Chronic venous insufficiency and pregnancy. *Prakticheskaya Meditsina*. 2009;2(34):44-8 (In Russ.)].
7. Кузнецов ВВ, Шульженко ДВ. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии. *Журнал неврологии им. Б.В. Маньковского*. 2015;3(4):97-103. [Kuznetsov VV, Shul'zhenko DV. Features of diagnosis and treatment of venous encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii im. B.V. Man'kovskogo*. 2015;3(4):97-103 (In Russ.)].
8. Чугунова СА, Николаева ТЯ, Игнатьева АВ, Попов ММ. Венозный инсульт у пациентки молодого возраста: клиническое наблюдение. *Вестник Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Амосова. Серия «Медицинские науки»*. 2017;4(9):4-9. [Chugunova SA, Nikolaeva TYa, Ignat'eva AV, Popov MM. Venous stroke in a young patient: a clinical case. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta im. M.K. Amosova. Seriya «Meditsinskie nauki»*. 2017;4(9):4-9 (In Russ.)].
9. Caso V, Angell G, Paciaroni M. Handdook on cerebral venous thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:7-13.
10. Мищенко ТС, Здесенко ИВ. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Международный неврологический журнал*. 2013;2(56):141-6. [Mishchenko TS, Zdesenko IV. Therapeutic possibilities of correction of venous disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal*. 2013;2(56):141-6 (In Russ.)].
11. Федин АИ. Избранные лекции по неврологии. Москва; 2013. С. 53-74. [Fedin AI. *Izbrannye lektzii po nevrologii* [Selected lectures on neurology]. Moscow; 2013. P. 53-74 (In Russ.)].
12. Путилина МВ. Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения. *Лечащий врач*. 2015;(6):2-7. [Putilina MV. Algorithm for the diagnosis and treatment of chronic forms of disorders of the venous circulation. *Lechashchii vrach*. 2015;(6):2-7 (In Russ.)].
13. Путилина МВ, Ермошкина НЮ. Венозная энцефалопатия. Возможности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):89-93. [Putilina MV, Ermoshkina NYu. Venous encephalopathy. Possibilities of diagnosis and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):89-93 (In Russ.)].
14. Путилина МВ, Ермошкина НЮ. Венозная энцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):26-34. [Putilina MV, Ermoshkina NYu. Venous encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(4):26-34 (In Russ.)].
15. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Даниялова НД. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):89-94. [Chukanova EI, Chukanova AS, Daniyalova ND. Cerebral venous disorders: diagnosis, clinical features. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):89-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-89-94

Поступила 10.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ТакEDA Фармасьютикалс». 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.

Особенности коморбидности менструально-ассоциированной мигрени

Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Ключевая характеристика мигрени — существенное доминирование у женщин репродуктивного возраста. Изучение роли гендерных признаков в патогенезе и клинических проявлениях мигрени, а также закономерностей изменений уровня женских половых гормонов в зависимости от менструального цикла позволяют рассматривать менструально-ассоциированную мигрень как самостоятельный подтип заболевания с наличием характерных клинических симптомов. Одним из малоизученных аспектов этой проблемы остается роль коморбидной патологии в формировании менструально-зависимых форм мигрени.

В обзоре представлены современные данные о закономерностях течения мигрени у женщин репродуктивного возраста, влиянии на нее гормональных препаратов и коморбидной гинекологической патологии.

Ключевые слова: менструально-ассоциированная мигрень; менструальная мигрень; мигрень без ауры; генетические полиморфизмы; нарушения менструального цикла; дисменорея; предменструальный синдром; эндометриоз; эстроген.

Контакты: Екатерина Андреевна Кирьянова; terraaeternita@mail.ru

Для ссылки: Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Особенности коморбидности менструально-ассоциированной мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):76–80.

Features of comorbidity of menstrual-related migraine

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

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

The key characteristics of migraine are its considerable predominance in reproductive-aged women. Studying the role of gender characteristics in the pathogenesis and clinical manifestations of migraine, as well as the patterns of changes in the level of female sex hormones depending on the menstrual cycle allow menstrual-related migraine to be considered as an independent subtype of the disease with the presence of characteristic clinical symptoms. The role of comorbidity in the development of menstrual-related migraine remains one of the little studied aspects of this problem.

The review presents an update on the patterns of the course of migraine in reproductive-aged women, the effects of hormonal drugs on migraine, and gynecological comorbidity.

Keywords: menstrual-related migraine; menstrual migraine; migraine without aura; genetic polymorphisms; menstrual disorders; dysmenorrhea; premenstrual syndrome; endometriosis; estrogen.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Kiryanova EA, Tabeeva GR. Features of comorbidity of menstrual-related migraine. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):76–80.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-76-80

Мигрень — распространенное хроническое заболевание, которое наиболее часто встречается у женщин репродуктивного возраста [1]. По данным эпидемиологических исследований, у мальчиков и девочек до периода пубертата частота мигрени практически одинакова, она постепенно увеличивается у девушек после наступления менархе, достигая пика к 30–39 годам, и постепенно снижается после менопаузы [2]. Во многих эпидемиологических и клинических исследованиях предполагается наличие ассоциации между мигренью и изменением концентрации женских половых гормонов. Так, у 82% женщин, прошедших экстракорпоральное оплодотворение с подавлением синтеза эстрогена до момента гиперстимуляции яичников, снижение уровня эстрогена вызывало учащение приступов мигрени [3]. Известно, что

вследствие драматического увеличения концентрации эстрогена во время беременности отмечается значительное уменьшение частоты приступов мигрени во II и III триместрах [4]. У трансгендерных женщин, принимающих антиандрогены и эстрогены, распространенность мигрени заметно увеличивается и практически соответствует ее представленности в женской популяции [5]. Применение эстрогенсодержащих препаратов перед менструацией может быть эффективным способом лечения менструальных приступов мигрени вследствие отсутствия выраженного падения концентрации эстрогена, связанного с менструацией [6].

Наличие ассоциации мигрени с флюктуациями уровня репродуктивных стероидов поднимает много вопросов относительно закономерностей формирования клиниче-

ской феноменологии менструально-ассоциированных форм заболевания.

Особенности мигрени у женщин репродуктивного возраста

Согласно данным Глобального исследования бремени заболеваний 2016 г., мигрень в 2–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, причем максимальные гендерные различия приходится на 30–45 лет [2]. В группе женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) мигрень по показателю количества лет с нетрудоспособностью занимает 2-е место среди всех хронических неинфекционных заболеваний [7]. Хотя во многих исследованиях не обнаружены гендерные различия интенсивности и частоты приступов мигрени, недавно опубликованные результаты популяционного исследования CaMEO (The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study; n=16 789) показывают, что женщины по сравнению с мужчинами имеют больше дней с мигренью в месяц, а также более ранний дебют мигрени (в среднем 22,3 и 24,1 года соответственно), у них чаще отмечаются аллодиния и коморбидные заболевания [8]. Кроме того, установлено существенное влияние мигрени на межличностные отношения, формирование семьи, решение женщин не иметь детей или отложить беременность из-за болезни [9]. В репродуктивном возрасте у женщин также наблюдается наибольшая распространенность хронической мигрени (ХМ). Считается, что ХМ в 4,7 раза чаще встречается у женщин до 30 лет, чем у мужчин [10]. После 40 лет, наоборот, частота ХМ у женщин снижается [11]. В пожилом возрасте у женщин увеличивается вероятность ремиссии [12].

Ассоциация приступов мигрени с менструацией. В крупном проспективном исследовании (n=6112) обнаружено, что независимо от возраста и наследственности с каждым годом задержки менархе риск развития мигрени уменьшается на 7%, т. е. раннее менархе увеличивает риск появления мигрени [13]. Кроме того, у 11% женщин, страдающих мигренью, головная боль дебютировала во время менархе. У пациенток этой подгруппы впоследствии часто возникает менструальная мигрень (ММ) [14]. В популяционных исследованиях выявлено, что 20–60% женщин репродуктивного возраста отмечают связь приступов мигрени с менструацией. Менее 10% женщин жалуются на приступы мигрени, связанные только с менструацией. Некоторые женщины указывают на ассоциацию атак мигрени с овуляцией, но на данный момент эта связь не нашла очевидного подтверждения в клинических исследованиях. Причем интересна зависимость дебюта мигрени от наличия ауры: мигрень с аурой достоверно чаще возникает во время раннего пубертата, что косвенно отражает повышение уровня эстрогена, а мигрень без ауры – в период позднего пубертата, что в большей степени соответствует времени первой менструации и связанному с ней падению уровня эстрогена. Выявлено нарастание частоты приступов мигрени без ауры и головной боли напряжения в течение нескольких дней до менструации, в то время как приступы мигрени с аурой не имели строгой взаимосвязи с флюктуацией уровня гормонов перед менструацией, но были ассоциированы с более высоким содержанием эстрогена. Таким образом, у женщин менструальные приступы, вызванные снижением уровня эстрогена, чаще всего не сопровождаются аурой, при этом существует тенденция к более позднему дебюту мигрени без ауры [15].

Менструальными называются приступы как истинной ММ, которые отмечаются только за 2 дня до или в течение 3 дней после начала менструации, так и менструально-ассоциированной мигрени (МАМ), при которой приступы возникают в перименструальном окне у пациенток, испытывающих атаки и в другое время менструального цикла. Для определения подтипа ММ необходим проспективный анализ приступов в течение 3 мес, при наличии критериев, подтверждающих диагноз, как минимум в 2 из 3 циклов. Важно подчеркнуть, что в приложении к Международной классификации головной боли (МКГБ) 3-го пересмотра 2018 г. диагностические критерии истинной ММ (ИММ) и МАМ указаны как для мигрени без ауры, по аналогии с МКГБ-3 бета 2013 г., так и для мигрени с аурой [16]. Учитывая трудности выявления менструальной ассоциации у пациенток с высокой частотой приступов головной боли или в случае ХМ, следует использовать дневник головной боли после начала профилактической терапии [15].

В исследовании AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) при сравнении женщин с МАМ, ИММ и неменструальной мигренью (НММ) показано, что, несмотря на меньшее количество атак, в группе ИММ приступы были тяжелее, чем в остальных двух группах. Общее бремя заболевания оказалось тяжелее в группе МАМ вследствие увеличения общего количества приступов на протяжении всего менструального цикла [17]. Также показано, что перименструальные приступы более продолжительны и устойчивы к терапии по сравнению с неменструальными [5]. В недавнем исследовании В.Е. Petrovski и соавт. [18] (n=280) установлено, что женщины с ИММ отмечали более высокую интенсивность приступов в начале беременности и послеродовом периоде по сравнению с женщинами с НММ, в обеих подгруппах наступило улучшение во второй половине беременности и сразу после родов. Вместе с тем W.A.D. Serva и соавт. [4] показано урежение приступов соответственно в I, II и III триместрах при мигрени без ауры (35,4; 76,8 и 79,3%) и мигрени с аурой (20,7; 58,6 и 65,5%), но наличие МАМ до беременности являлось фактором, ассоциированным с персистированием приступов во время беременности.

Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у пациенток с мигренью. На основе базы данных крупного долговременного национального исследования женского здоровья (Study of Women's Health Across the Nation) показано, что у пациенток с мигренью (n=114) по сравнению с группой контроля снижение уровня конъюгированного эстрогена (Е1с) в течение 2 дней после лютеинового пика происходит быстрее (33,8 пг/мг Ср против 23,1 пг/мг Ср; p=0,002). Значимого различия в абсолютных пиках или ежедневных уровнях Е1с, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона не наблюдалось. Причем снижение уровня Е1с у пациенток с мигренью не зависело от наличия головной боли во время исследуемого менструального цикла. Таким образом, у пациенток с мигренью наблюдается более быстрое снижение содержания Е1с в позднюю лютеиновую фазу по сравнению с группой контроля, что может рассматриваться в качестве биомаркера [19].

W. Li и соавт. [20] анализировали уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у 119 больных с мигренью и их взаимосвязь с клиническими характери-

ками. У женщин в фолликулярную фазу отмечался более низкий уровень тестостерона, чем в группе контроля ($p < 0,01$); в лютеиновую фазу – более низкий уровень эстрогена и тестостерона ($p < 0,05$). Интересно, что более низкий уровень тестостерона у пациенток с мигренью по сравнению со здоровыми женщинами согласуется с известным протективным влиянием тестостерона на приступы мигрени, так как он способен уменьшать число атак мигрени вследствие уменьшения частоты корковой распространяющейся депрессии. В недавнем исследовании W.P.J. van Oosterhout и соавт. [21] у мужчин с мигренью, не страдающих ожирением, отмечен более высокий уровень эстрадиола, чаще выявлялись клинические признаки относительно андрогенного дефицита. Сниженный в лютеиновую фазу уровень прогестерона, обладающего протективными свойствами, в свою очередь, может провоцировать приступ мигрени. Например, женщины, использующие в качестве контрацептива гестагены, в основном имеют более высокий болевой порог [22].

Мигрень и менструально-ассоциированные заболевания

Предменструальный синдром (ПМС). Распространенность ПМС у женщин репродуктивного возраста составляет в США 20–40% [23], в Российской Федерации – у 62,6%. Учитывая высокую частоту ПМС и наличие некоторых общих характеристик ПМС и мигрени, целесообразно определить, существуют ли общие механизмы патогенеза ПМС и ММ. ПМС сопровождается широким спектром физических и психических симптомов, появляющихся в лютеиновую фазу менструального цикла, которые исчезают во время менструации. Предложены различные диагностические критерии ПМС, но их общей чертой является его значительное влияние на общее функционирование пациентки. Для диагностики ПМС необходимо наличие бессимптомного интервала (от последнего дня менструации до овуляции) для исключения других заболеваний. Поэтому участвующие в исследовании женщины не должны использовать гормональную контрацепцию, чтобы исключить наличие неовуляторных менструальных циклов. Также необходим анализ симптомов как минимум в двух менструальных циклах. Существуют данные о полиморфизмах генов транспортера серотонина и дофамина, рецепторов эстрогена при ПМС и мигрени [24].

В шведском популяционном исследовании ($n=728$) выявлено значительное повышение риска развития мигрени у женщин с ПМС, но различия в распространенности ПМС у женщин с менструальными и немменструальными приступами оказались незначительны (16% против 10%; $p=0,55$) [25]. В тайваньском популяционном исследовании ($n=1436$) показано, что более высокая самодиагностика ММ отмечается у женщин с ПМС по сравнению с женщинами без ПМС (57,7% против 38,9%; $p < 0,01$) [26]. В исследовании K.G. Vetvik и соавт. [23] проанализировано 78 случаев ММ и 48 случаев НММ. Симптомы ПМС в равной степени наблюдались у пациенток как с ММ, так и с НММ (5,4 против 5,9; $p=0,84$). K. Yamada [27] ($n=83$) отмечает, что женщины с предменструальным дисфорическим расстройством (крайняя степень тяжести симптомов ПМС) в 68,7% случаев страдают мигренью, причем более 90% случаев мигрени без ауры расценивались как ММ.

Противоречивые результаты исследований связаны с различиями в их дизайне и, возможно, в механизмах патогенеза ПМС и мигрени. Интересно, что существуют данные о более быстрых изменениях концентрации прогестерона у женщин с ПМС по аналогии с более быстрым снижением концентрации эстрогена у женщин с мигренью, в то время как сами уровни эстрогена и прогестерона остаются в пределах референсных значений. Причем связь именно с овуляторными менструальными циклами, вероятно, еще в большей степени указывает на существенный вклад прогестерона в механизмы патогенеза ПМС. Терапия ПМС направлена в основном на подавление овуляции, а также на модуляцию серотонина.

Менструально-ассоциированная патология. В исследовании L.H. Egilius и A.P. Spierings [28] с помощью опросника оценивали частоту нарушений менструального цикла (олигоменорея, полименорея, нерегулярный цикл), дисменореи и меноррагии у пациенток с эпизодической мигренью и ХМ. Олигоменореей считали длительность цикла 35 дней и более, полименореей – длительность цикла 24 дня и менее, дисменореей – сильную боль внизу живота, меноррагией – использование 5 и более прокладок или тампонов с полным наполнением в день при самой обильной менструации. Распространенность нарушений менструального цикла (41,2 против 22,2%) и дисменореи (51,0 против 28,9%) была значительно выше у женщин с ХМ ($p < 0,05$). Ассоциация мигрени с менструацией не влияла на частоту нарушений менструальной функции. Кроме того, выявлено, что умеренные и выраженные симптомы дисменореи ассоциированы с уменьшением эффективности abortивной терапии при менструальной мигрени [29].

Эндометриоз. Распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста составляет 6–10%, но при наличии тазовой боли во время менструации она увеличивается до 50%. Во многих исследованиях показано, что частота мигрени значительно выше у пациенток с эндометриозом, особенно показательны данные, полученные в группах сравнения у женщин с диагнозом, верифицированным при лапароскопии [30]. В исследовании С.А. Громовой и Г.Р. Табеевой [31] выявлено увеличение распространенности гинекологической патологии (ПМС, дисменореи, эндометриоза, миомы матки) у пациенток с мигренью, особенно с МАМ. В ряде исследований установлено увеличение общей коморбидности у пациенток с эндометриозом [32]. Как и при мигрени, при эндометриозе чаще диагностируют различные болевые синдромы, астму, аллергические и аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистую патологию [30]. Еще в 2004 г. M.L. Ballweg [33] отметила учащение эндометриоз-подобных симптомов у девушек до 15 лет и связь эндометриоза с ранним менархе. Возможно, вследствие влияния женских половых гормонов на оба заболевания, снижения болевого порога, индуцированного мигренью или эндометриозом, одно из заболеваний может спровоцировать другое.

Миома матки в репродуктивном возрасте встречается не так часто. Однако субмукозные и интерстициальные узлы могут проявляться длительными и обильными менструациями [34], что указывает на трудности ранней диагностики и возможную недооценку данной патологии у пациенток с мигренью.

Заключение

Согласно современным представлениям, инициация приступа мигрени происходит в подкорковых структурах головного мозга, определяя существенный вклад гипоталамо-таламо-стволового круга [35, 36]. Можно предположить, что указанные выше гормональные изменения у пациенток с мигренью связаны с гипоталамической дисфункцией, на что указывает и увеличение риска мигрени во время раннего менархе, вероятно ассоциированного с более ранней активацией гипоталамических нейронов.

Конкретный механизм влияния эстрогена на мигрень остается неизвестным. Показано, что эстроген оказывает потенцирующий эффект на серотонинергическую и опиоидную системы. Таким образом, комбинация изменений тонуса опиоидной системы и уменьшение серотонинергического тонуса потенциально могут спровоцировать приступ мигрени во время перименструального снижения уровня эстрогена [37].

В настоящее время ведущей теорией, объясняющей менструально-ассоциированные приступы, является снижение уровня эстрогена в лютеиновую фазу и повышение уровня простагландинов в течение 48 ч до менструации; об-

наружено более быстрое уменьшение уровня эстрогена перед менструацией у всех пациенток с мигренью. Известно, что флюктуации уровня гормонов могут влиять на ноцицепцию: с повышением содержания женских половых гормонов в лютеиновую фазу увеличивается болевой порог, в то время как уменьшение уровня эстрогена перед менструацией может снизить его. Таким образом, вероятно, многие состояния или изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, связанные с перименструальным колебанием гормонального фона и способствующие снижению болевого порога, могут стать триггером ММ, как и повышение уровня простагландинов в связи с менструацией. В целом эти факторы не влияют на частоту приступов, но способны модулировать интенсивность мигренозной боли.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют обсуждать влияние на формирование менструально-ассоциированных приступов мигрени особенностей гинекологического статуса; общие механизмы патогенеза развития раннего менархе с ММ и сопутствующей гинекологической патологией; возможную связь активации гипоталамуса с многочисленными гормональными флюктуациями у пациенток с мигренью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР и др. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резолуция совета экспертов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):124-8. [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Ways of optimizing the management of patients with migraine in Russia (resolution of the council of experts). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(6):124-8. (In Russ.)].
2. Maassen van den Brink A, MacGregor EA, editors. *Gender and Migraine*. Springer; 2019.
3. Amir BY, Yaacov B, Guy B, et al. Headaches in women undergoing in vitro fertilization and embryo-transfer treatment. *Headache*. 2005 Mar;45(3):215-9.
4. Serva WA, Serva VM, de Fatima Costa Caminha M, et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Aug;69(4):613-9.
5. Vervik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9. Epub 2016 Nov 9.
6. Sacco S, Merki-Feld GS, Fgidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5.
7. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
8. Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, et al. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia*. 2019 Feb;39(2):296-305. doi: 10.1177/0333102418786266. Epub 2018 Jul 12.
9. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. Life With Migraine, Effect on Relationships, Career and Finances, and Overall Health and Well-Being: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1286-1299. doi: 10.1111/head.13613. Epub 2019 Aug 12.
10. Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1796-803. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34abb.
11. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1456-70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x. Epub 2012 Jul 25.
12. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003 Nov;106(1-2):81-9.
13. Maleki N, Kurth T, Field AE. Age at menarche and risk of developing migraine or non-migraine headaches by young adulthood: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2017 Nov;37(13):1257-1263. doi: 10.1177/0333102416677999. Epub 2016 Nov 12.
14. Brandes JL. Migraine in women. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 Aug;18(4):835-52. doi: 10.1212/01.CON.0000418646.70149.71.
15. MacGregor EA. Migraine management during menstruation and menopause. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Aug;21(4 Headache):990-1003. doi: 10.1212/CON.000000000000196.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *HIS The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
17. Pavlovic JM, Stewart WF, Bruce CA, et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *J Headache Pain*. 2015 Mar 18;16:24. doi: 10.1186/s10194-015-0503-y.
18. Petrovski BE, Vervik KG, Lundqvist C, Eberhard-Gran M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study. *J Headache Pain*. 2018 Apr 2;19(1):27. doi: 10.1186/s10194-018-0853-3.
19. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):49-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000002798. Epub 2016 Jun 1.
20. Li W, Diao X, Chen C, et al. Changes in hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in migraine patients. *J Clin Neurosci*. 2018 Apr;50:165-171. doi: 10.1016/j.jocn.2017.11.011. Epub 2018 Feb 1.
21. Van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, van Zwet EW, et al. Female sex hormones in men with migraine. *Neurology*. 2018 Jul 24;91(4):e374-e381. doi: 10.1212/WNL.0000000000005855. Epub 2018 Jun 27.

22. Merki-Feld GS, Imthurn B, Langner R, et al. Positive effects of the progestin desogestrel 75 mug on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. *J Headache Pain*. 2015;16:522. doi: 10.1186/s10194-015-0522-8. Epub 2015 May 1.
23. Vøvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Symptoms of premenstrual syndrome in female migraineurs with and without menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2018 Oct 17;19(1):97. doi: 10.1186/s10194-018-0931-6.
24. Ледина АВ, Прилепская ВН, Акимкин ВГ. Предменструальный синдром: распространенность и основные проявления (результаты эпидемиологического исследования). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;(2):66-71. [Ledina AV, Prilepskaya VN, Akimkin VG. Premenstrual Syndrome: Prevalence and the Main Manifestations (the Results of Epidemiological Studies). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014;(2):66-71. (In Russ.)].
25. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003 Jan;43(1):27-35.
26. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 May;43(5):470-8.
27. Yamada K. High prevalence of menstrual migraine comorbidity in patients with premenstrual dysphoric disorder: retrospective survey. *Cephalalgia*. 2016 Mar;36(3):294-5. doi: 10.1177/0333102415586066. Epub 2015 May 6.
28. Egilius LH, Spierings AP. Menstrual-Cycle and Menstruation Disorders in Episodic vs Chronic Migraine: An Exploratory Study. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1426-32. doi: 10.1111/pme.12788. Epub 2015 Apr 30.
29. Martin VT, Ballard J, Diamond MP, et al. Relief of menstrual symptoms and migraine with a single-tablet formulation of sumatriptan and naproxen sodium. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 May;23(5):389-96. doi: 10.1089/jwh.2013.4577. Epub 2014 Feb 28.
30. Karamustafaoglu B, Kabakci B, Guzey Z, et al. Association between endometriosis, headache, and migraine. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2019;11(1):19-24. doi: 10.1177/2284026518818975
31. Громова СА, Табеева ГР. Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):11-9. [Gromova SA, Tabeeva GR. Catamenial migraine: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):11-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-78
32. Teng SW, Horng HC, Ho CH, et al. Women with endometriosis have higher comorbidities: analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2016 Nov;79(11):577-582. doi: 10.1016/j.jcma.2016.04.006. Epub 2016 Aug 20.
33. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):201-18.
34. Чернуха ГЕ, Думановская МР, Табеева ГИ. Возможности применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов у женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Медицинский совет. 2016;(12):126-30. [Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Tabeeva GI. Possibilities to apply progesterone receptor selective modulators in women of reproductive age with uterine myoma. *Meditsinskii sovet*. 2016;(12):126-30. (In Russ.)].
35. Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol*. 2018 Dec;14(12):699-710. doi: 10.1038/s41582-018-0098-4.
36. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097. Epub 2016 May 5.
37. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012 Apr;13(3):177-89. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y. Epub 2012 Feb 26.

Поступила 4.11.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Лекарственная тардивная дискинезия

Остроумова Т.М.¹, Толмачева В.А.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}, Парфенов В.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Дискинезия, вызванная приемом различных лекарственных средств (ЛС), расценивается как тардивная (ТД). Патогенез ТД связан с блокадой дофаминовых рецепторов, деpleцией гамма-аминомасляной кислоты, холинергическим дефицитом, оксидативным стрессом, нарушением синаптической пластичности и нейротоксичностью. Наиболее часто ТД возникает после приема метоклопрамида, антипсихотиков, антидепрессантов, блокаторов кальциевых каналов и других ЛС.

В обзоре рассматриваются адекватная оценка потенциального риска развития ТД на фоне назначенных пациенту препаратов, мониторинг и коррекция факторов риска ТД, отмена или замена ЛС, потенциально вызывающих ТД, а также ее лечение.

Ключевые слова: тардивная дискинезия; нежелательные побочные реакции; лекарственная дискинезия.

Контакты: Татьяна Михайловна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Лекарственная тардивная дискинезия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):81–86.

Drug-induced tardive dyskinesia

Ostroumova T.M.¹, Tolmacheva V.A.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}, Parfenov V.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²2/1, BARRIKADNAYA St., Build. 1, Moscow 125993; ³16, First Leonov St., Moscow 129226

Tardive dyskinesia (TD) is a type caused by the use of different medications. The pathogenesis of TD is associated with dopamine receptor blockade, gamma-aminobutyric acid depletion, cholinergic deficiency, oxidative stress, impaired synaptic plasticity, and neurotoxicity. TD most often occurs after taking metoclopramide, antipsychotics, antidepressants, calcium channel blockers, and other drugs.

The review considers an adequate assessment of the potential risk of TD when the patient uses prescribed drugs, as well as the monitoring and correction of risk factors for TD, discontinuation or replacement of drugs that potentially cause TD, as well as its treatment.

Keywords: tardive dyskinesia; adverse reactions; drug-induced dyskinesia.

Contact: Tatiana Mikhailovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD, Parfenov VA. Drug-induced tardive dyskinesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):81–86.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-81-86

Определение и факторы риска

Термин «дискинезия» отражает любое ненормальное произвольное движение. Дискинезия как побочный эффект медикаментозной терапии изначально была описана у пациентов, получавших антипсихотики, соответственно, сам термин «тардивная дискинезия» (ТД) означал насильственные произвольные движения, которые возникли после приема препаратов, оказывающих влияние на дофаминовые рецепторы (отсроченная, или поздняя, дискинезия) [1]. ТД представлена группой двигательных заболеваний, включающих стереотипию, дистонию, хорею, акатизию, миоклонию, тремор, тики, а также множество других двигательных расстройств, таких как паркинсонизм, нарушение ходьбы, глазные девиации,

дыхательные дискинезии и различные сенсорные симптомы [2].

Согласно определению, ТД — произвольные насильственные движения (продолжающиеся в течение нескольких недель) в языке, нижней половине лица и челюсти, а также в конечностях (иногда с вовлечением фарингеальной, дыхательной и туловищной мускулатуры), развивающиеся при использовании антипсихотических препаратов в течение нескольких месяцев [3]. В соответствии с DSM-5 для установления диагноза ТД двигательное расстройство должно сохраняться как минимум 1 мес после прекращения приема вызвавшего его препарата [4]. Иногда ТД может возникать уже после окончания длительного приема блокаторов дофаминовых рецепторов. Такие состояния чаще описаны у детей [5].

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ТД

Группа ЛС	Распространенность, %	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Противорвотные средства:			
метоклопрамид	0,1–15	Блокада D ₂ -рецепторов	A
прохлорперазин	Неизвестна	Неизвестен	C
Атипичные антипсихотики:			
амисульпирид	1,5	Блокада D ₂ /D ₃ -дофаминовых рецепторов	A
арипипразол	0,9	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	B
азенапин	0,4	Блокада D ₂ -рецепторов	A
брекспипразол	Неизвестна	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
карипразин	Неизвестна	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
илоперидон	Неизвестна	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
оланзапин	2,7	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
палиперидон	Неизвестна	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
кветиапин	2,8	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
рисперидон	4,2	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
сертиндол	Неизвестна	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
зипрасидон	3,5	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
луразидон	2,6	Частичная блокада D ₂ -рецепторов	A
Антипсихотики первого поколения:			
хлорпромазин	21,3	Блокада D ₂ -рецепторов	A
флуфеназин	3,6		A
галоперидол	6,6		A
Антидепрессанты:			
тразодон	Неизвестен		C
доксепин	Неизвестен		C
кломипрамин	Неизвестен		C
амитриптилин	Неизвестен		C
флуоксетин	Неизвестен		C
сертралин	Неизвестен		C
Ингибиторы MAO:			
селегилин	Неизвестна	Ингибирование MAO-B	B
разагилин	Неизвестна		A
Антиконвульсанты:			
карбамазепин	Неизвестна	Неизвестен	C
ламотриджин			C
окскарбазепин			C
Антигистаминные препараты:			
гидроксизин	Неизвестна	Неизвестен	C
Нормотимики:			
препараты лития	Неизвестна	Неизвестен	C
Блокаторы кальциевых каналов:			
флунаризин	Неизвестна	Блокада дофаминовых D ₂ -рецепторов в полосатом теле	B
циннаризин	Неизвестна	Блокада дофаминовых D ₂ -рецепторов в полосатом теле	B

Примечание. MAO-B – моноаминоксидаза B-типа. Уровень доказательности: A – одно или более рандомизированное, контролируемое клиническое исследование; B – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования случай-контроль, метаанализы и/или постмаркетинговое наблюдение; C – один или более опубликованный случай или серия случаев.

В одном из исследований обнаружено, что у 34% взрослых пациентов признаки ТД появились через 3 нед после прекращения приема антипсихотических препаратов [6, 7]. Также латентная ТД может проявиться при снижении дозы антипсихотика или переходе на нетипичный антипсихотик.

К факторам риска развития ТД относятся: пожилой возраст, женский пол, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, цирроза печени, шизофрении, заболевание ЦНС, а также алкоголизм и курение [8].

Распространенность

Распространенность ТД изучалась в основном в когортах пациентов, получавших антипсихотики первого поколения. Считается, что этот показатель составляет около 20% [8]. Данные о частоте развития ТД на фоне лечения атипичными антипсихотиками довольно противоречивы. Так, в одном систематическом обзоре распространенность ТД при приеме атипичных антипсихотиков составляла 13,1%, а антипсихотиков первого поколения – 32,4% [9]. В то же

время в крупных проспективных исследованиях CULASS-1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) [10] и CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [11] не выявлено статистически значимого снижения частоты возникновения ТД на фоне терапии атипичными антипсихотиками. Лекарственные средства (ЛС), вызывающие развитие ТД, распространенность и патогенетические механизмы ТД на фоне их приема представлены в таблице.

Патогенез

Патогенез ТД до конца не изучен. Существует несколько гипотез, включающих длительную блокаду постсинаптических дофаминовых рецепторов, деплецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), холинергический дефицит, оксидативный стресс, нарушение синаптической пластичности и нейротоксичность [12]. Наиболее вероятной причиной считают гиперчувствительность дофаминовых рецепторов и/или дисбаланс между влиянием на дофаминовые D₁- и D₂-рецепторы в базальных ганглиях [13]. Поскольку препараты, обладающие антихолинергической активностью, также ассоциированы с развитием ТД, предполагается, что появление ТД вызвано дисбалансом между дофамином и ацетилхолином [12]. ТД на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может быть связана с ингибированием дофаминергических нейронов nigrostriарной системы вследствие увеличения концентрации серотонина в ядре шва [12]. Кроме того, ряд препаратов, ассоциированных с развитием ТД, влияет на ГАМК в полосатом теле, что также может являться одним из звеньев патогенеза [12].

Возможно, существует генетическая предрасположенность к развитию ТД [12]. О.У. Fedorenko и соавт. [14] обнаружили у пациентов с ТД мутацию гена *PIP5K2A*. В некоторых работах ТД была вызвана полиморфизмом генов дофаминовых D₃- и серотониновых 2A- и 2C-рецепторов [15, 16].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Лекарственно-индуцированная ТД начинается исподволь, симптомы выражены слабо, и пациенты их не замечают. Характерна комбинация произвольных хореоформных (быстрых, отрывистых, неповторяющихся), атеоидных (медленных, волнообразных, скрючивающих) и стереотипных (ритмичных, повторяющихся) движений. Наиболее часто вовлекаются мышцы лица и области рта (периоральная мускулатура, щечные, жевательные мышцы и мышцы языка), далее могут присоединяться мышцы верхних и нижних конечностей. Гиперкинез в области рта обычно описывают как оро-букко-лингвальную или мастикаторную дискинезию, которая часто ассоциирована с причмокиванием и высовыванием языка. Ряд авторов предлагает использовать термин «классическая тардивная дискинезия» для оро-букко-лингвальной стереотипии, если она манифестирует как изолированный или доминирующий синдром [17, 18].

Диагноз лекарственно-индуцированной ТД в большинстве случаев очевиден. Национальным институтом психического здоровья США разработана шкала оценки патологических произвольных движений [19]. С ее помощью определяют наличие дискинезов в семи регионах тела,

общую тяжесть состояния, нарушение функции и осведомленность пациента о наличии симптомов.

В области лица выявляются произвольное зажмуривание, жевание и другие движения нижней челюстью, гримасничанье, вытягивание губ и причмокивание, высовывание и скручивание языка, различные тикоподобные движения. У многих пациентов наблюдаются сопутствующие хореоатетодные или стереотипные движения в ногах, руках, туловище, шее и голове. Движения пальцев рук иногда напоминают игру на музыкальном инструменте. В некоторых случаях пациенты выпячивают таз и раскачивают бедра (так называемая «копулятивная дискинезия»), издают мычащие и стонущие звуки вследствие респираторной и фарингеальной дискинезии [20]. Обострение ТД может вызвать назначение симпатомиметиков и антихолинергических препаратов, а также эмоциональное расстройство. Симптомы ТД иногда прекращаются на короткое время. Скрыто протекающие дискинезии можно выявить при отвлечении внимания на выполнение каких-либо произвольных движений в непораженной части тела (например, тест постукивания пальцем) или решение умственных задач (например, математических). Как и при большинстве дискинезий, симптомы исчезают во время сна.

При обследовании пациентов с лекарственно-индуцированной ТД необходимо помнить, что мягкие формы орофациальных дискинезий могут быть признаком других заболеваний, например болезни Гентингтона, гипертиреозидизма, леводопа-индуцированных дискинезий, нейроаканцитоза, хореи Сиденгама, гепатолентикулярной дегенерации. Кроме того, можно наблюдать похожие на орофациальные дискинезии движения у людей с отсутствием зубов, а также у пациентов с шизофренией, которые не принимают ЛС, блокирующие дофаминовые рецепторы [21, 22]. При обследовании более 2000 пациентов спонтанные дискинезии были отмечены у 1,3% лиц пожилого возраста, у 4,8% пациентов гериатрических стационаров и у 2% пациентов, имеющих психиатрический диагноз, но не получающих нейролептиков [6].

Отдельно выделяют «синдром кролика» – редкое двигательное расстройство, которое проявляется быстрыми ритмичными движениями в периоральной и жевательной мускулатуре вдоль вертикальной оси (вертикально-ориентированный тремор нижней челюсти), что напоминает жевательные движения у кролика. В отличие от ТД, при синдроме кролика язык не вовлекается в насильственное движение. Преимущественной причиной возникновения синдрома является прием антипсихотиков, его частота колеблется от 2,3 до 4,4% [23]. Ряд специалистов относит синдром кролика к варианту лекарственно-индуцированного паркинсонизма.

Группы ЛС, ассоциированных с развитием ТД

Противоротные средства. Наиболее часто ТД возникает на фоне применения метоклопрамида [24]. Поэтому Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) не рекомендует применять данный препарат более 12 нед [25]. В клинических рекомендациях по лечению гастропареза отмечено, что риск развития ТД на фоне применения метоклопрамида составляет 1–15% [26, 27]. Все же в тем в двух си-

стематических обзорах [28, 29] риск ТД составлял лишь 0,1% (на 1000 пациенто-лет). Авторы отмечают, что пожилые люди, пациенты, страдающие сахарным диабетом, болезнями печени и/или почек, а также одновременно с лечением основного заболевания получающие антипсихотики, относятся к группе высокого риска развития ТД. Прием метоклопрамида также приводит к возникновению респираторной дискинезии [28]. Описаны случаи развития ТД и на фоне применения прохлорперазина [30].

Атипичные антипсихотики. Распространенность ТД на фоне приема атипичных антипсихотиков колеблется от 16 до 50% [31, 32]. Однако в ретроспективном исследовании [33] базы данных Optum EHR, в котором участвовали 164 417 пациентов, получавших антипсихотики (при этом ТД отмечалась в 1314 случаях), было выявлено, что ежегодная средняя распространенность ТД в данной популяции составляет лишь 0,8%. В ряде работ ТД реже встречалась при приеме атипичных антипсихотиков, чем антипсихотиков первого поколения [34]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 2018 г., который включал 57 исследований по прямому сравнению разных антипсихотиков между собой [34], ТД статистически значимо реже наблюдалась при приеме оланзапина и арипипразола по сравнению с неклозапиноподобными атипичными антипсихотиками ($p=0,003$).

ТД также может быть связана со сменой препарата. В исследовании А.М. Loughlin и соавт. [33] более чем у половины пациентов (57,5%) исходное ЛС было заменено на другое, а у 1,5% доза исходного ЛС была снижена.

Антидепрессанты. ТД возникает под влиянием тразодона, амитриптилина, доксемина и кломипрамина, в том числе у пациентов, не получавших ранее антипсихотики [12]. ТД также отмечалась через год после прекращения приема флуоксетина [35]. Опубликованы случаи развития ТД у пациентов, получавших сертралин [36, 37].

Ингибиторы МАО. Прием некоторых ингибиторов МАО может вызывать развитие ТД, особенно при их одновременном назначении с препаратами леводопы [12]. Так, ТД отмечается на фоне лечения селегилином и разагилином [38]. В рандомизированном клиническом исследовании TEMPO (Rasagiline in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients) [39] ТД при приеме разагилина развилась у пациентов, которые ранее получали препараты леводопы. Также у большинства из них имела место сопутствующая терапия агонистами дофаминовых рецепторов.

Антиконвульсанты. ТД — редкий побочный эффект противоэпилептических препаратов, который отмечается в основном у детей при лечении ЛС в высокой дозе [40]. Описаны случаи развития тиков и ТД у детей с эпилепсией на фоне применения карбамазепина и ламотриджина [41]. Также имеется сообщение о возникновении ТД у пациента, принимавшего ламотриджин и сульпирид [42]. Наконец, опубликован случай развития ТД у восьмилетней девочки с эпилепсией и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, получавшей терапию окскарбазепином [43].

Антигистаминные препараты. Возможно появление ТД при длительном использовании антигистаминных препаратов [44], а также при их передозировке [45]. Описаны случаи ТД на фоне применения блокатора H1-гистаминовых рецепторов первого поколения гидроксизина [46].

Нормотимики. Имеются сообщения о случаях развития ТД при лечении препаратами лития, однако данные па-

циенты ранее получали антипсихотики, что могло привести к возникновению ТД [47, 48].

Блокаторы кальциевых каналов. ТД ассоциирована с применением флунаризина и циннаризина [49]. К.М. Jhang и соавт. [49] провели ретроспективный анализ баз данных Longitudinal Health Insurance Databases (LHIDs). В исследование было включено 26 133 пациента, получавших флунаризин, 7186 пациентов, использовавших циннаризин, и 66 638 лиц, не принимавших данные препараты (группа контроля). По сравнению с контрольной группой пациенты, леченные флунаризином и циннаризином, имели более высокий риск развития различных лекарственно-индуцированных экстрапирамидных нарушений (паркинсонизм, ТД, дистония) после корректировки по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям и приему антипсихотиков (отношение рисков, ОР 8,03; 95% доверительный интервал, ДИ 6,55–9,84 и ОР 3,41; 95% ДИ: 2,50–4,63 соответственно). У пациентов, леченных флунаризином, частота развития экстрапирамидных нарушений была выше на втором году приема препарата по сравнению с первым годом (45,59 и 21,03 на 10 000 пациенто-месяцев соответственно).

Лечение

Вероятность ремиссии при лечении ТД имеет обратную корреляцию с длительностью и тяжестью симптомов, соответственно, особое значение приобретает максимально раннее выявление гиперкинетических нарушений [5, 50]. У пациентов, которые принимали препараты, не относящиеся к блокаторам дофаминовых рецепторов (противоэпилептические средства, препараты лития, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), как правило, симптомы проходят или заметно уменьшаются после прекращения лечения этими ЛС. В случае дискинезии, индуцированной антипсихотиками, их отмена приводит к улучшению состояния лишь у половины пациентов. Поэтому рутинная оценка состояния пациентов рекомендована каждые 3–6 мес. У более молодых пациентов с легкой степенью нарушений вероятность уменьшения или исчезновения гиперкинезов выше [51].

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии, недостаточно доказательств в отношении тактики дальнейшего применения препарата, вызвавшего гиперкинез. Однако на основании клинических наблюдений при ТД рекомендовано прерывание приема антипсихотиков, что, в свою очередь, может привести к появлению или усилению дискинезии (так называемая дискинезия прерывания лечения), подобные симптомы обычно самостоятельно проходят через 3 мес [52].

По данным Американской академии неврологии, кратковременная отмена препарата может ухудшать течение ТД. В клинической практике переход с типичного антипсихотика на атипичный часто приводит к улучшению и считается наиболее рациональной тактикой при необходимости лечения этой группой ЛС. Тем не менее сведений, подтверждающих или опровергающих необходимость смены антипсихотического препарата для уменьшения выраженности ТД, пока мало [52]. Препаратами первой линии для лечения ТД, по данным ряда исследований, признаны деутетрабенезин и валбенезин [53, 54]. Менее эффективны клоназепам и препараты гинкго билоба [52], самая слабая доказательная база у амантадина и тетрабенезина. В отно-

шении других ЛС, которые используются для лечения ТД (ацетазолamid, альфа-метилдофа, арипипразол, ботулинический токсин типа А, буспирон, бромокриптин, баклофен, клозапин, флуперлапин, флупентиксол, галоперидол, левитирацетам, мелатонин, нифедипин, оланзапин, кветиапин, резерпин, селегилин, сертиндол, сульпирид, тиамин, тиопропазат, витамин В₆, витамин Е, зипрасидон), доказательная база недостаточна [52, 55–59].

Основные подходы к лечению ТД [52]:

- прекращение приема или снижение дозы препарата, вызвавшего ТД;
- отказ от приема антихолинергических препаратов;
- при необходимости использования антипсихотиков переход на атипичный антипсихотик;
- назначение деутетрабеназина или валбеназина в качестве препаратов первой линии;
- применение других препаратов (амантадин, баклофен, ботулинический токсин типа А, клоназепам, донепезил, габапентин, гинко билоба, левитирацетам, мелатонин, ондансетрон, прегабалин, тиамин, верапамил, витамин В₆, витамин Е) при неэффективности перечисленных выше методов.

Симптомы ТД значительно усиливаются на фоне сопутствующих тревожных расстройств, поэтому рекомендо-

вана их коррекция. Важно отметить, что использование антихолинергических препаратов при орофациальной ТД может усиливать гиперкинез [60, 61].

Профилактика

ТД является ятрогенным заболеванием, в связи с этим необходимо информировать пациента о возможности ее развития, особенно при назначении антипсихотиков и метоклопрамида. Также целесообразно использовать минимально эффективные дозы ЛС и/или отдавать предпочтение ЛС с наименьшим риском развития ТД.

Заключение

Таким образом, ТД – побочный эффект не только антипсихотиков, но и ряда ЛС других фармакологических групп. Список препаратов, прием которых может провоцировать возникновение ТД, достаточно широк, а механизмы ее развития сложны, многообразны и в большинстве случаев недостаточно изучены. Поэтому крайне важны повышение информированности врачей различных специальностей о данной нежелательной побочной реакции для ее профилактики, своевременного выявления и коррекция.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatr Scand.* 1964;40(1): 10–27. doi: 10.1111/j.1600-0447.1964.tb05731.x

2. Frei K, Truong DD, Fahn S, et al. The nosology of tardive syndromes. *J Neurol Sci.* 2018 Jun 15;389:10–16. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.008. Epub 2018 Feb 6.

3. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.

4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.

5. Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.

6. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, et al. The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Feb;11(1):34–42.

7. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Jan;4(1):91–102. doi: 10.1517/14740338.4.1.91

8. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98:211–30. doi: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2

9. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008 Mar;21(2):151–6. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f53132

10. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first-and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry.* 2012 May;200(5):387–92. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101485

11. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4):279–88. doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088

12. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J.* 2017;17(2): 162–174.

13. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc).* 2003 Jan;39(1):19–49. doi: 10.1358/dot.2003.39.1.799430

14. Fedorenko OY, Loonen AJM, Lang F et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuro-psychopharmacol.* 2014 Dec 28;18(6): pyu098. doi: 10.1093/jinp/pyu098

15. Basile VS, Masellis M, Badri F, et al. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Jul;21(1):17–27. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00114-6.

16. Liao DL, Yeh YC, Chen HM, et al. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2001; 44(2):95–98. doi: 10.1159/000054924

17. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013 Jul 12;3. pii: tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71. Print 2013.

18. Катунина ЕА, Титова НВ, Шипилова НН и др. Современный взгляд на проблему лекарственных дискинезий и подходы к терапии. *Нервные болезни.* 2017;(2):10–20. [Katunina EA, Titova NV, Shipilova NN, et al. Current approaches to drug-induced dyskinesias treatment. *Journal of Nervnye bolezni.* 2017; (2):10–20. (In Russ.)].

19. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. P. 534–7.

20. Kruk J, Sachdev P, Singh S. Neuroleptic-induced respiratory dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995 Spring;7(2):223–229. doi: 10.1176/jnp.7.2.223

21. McCreadie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2002 Aug;181:135–137.

22. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 4:10–14.

23. Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs.* 2004;18(4):213–220. doi: 10.2165/00023210-200418040-00002

24. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement—a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*

- 2006 Mar;3(3):138-148. doi: 10.1038/ncpgasthep0442
25. ANI Pharmaceuticals, Inc. Reglan (metoclopramide) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017854s058lbl.pdf
26. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Apr;18(4):263-83. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00760.x
27. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127:1592-1622. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055
28. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan;31(1):11-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x
29. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 May;2:e13617. doi: 10.1111/nmo.13617
30. Mendhekar DN, Andrade C. Prochlorperazine-induced tardive dystonia and its worsening with clozapine in a non-mentally ill patient with migraine. *Ann Pharmacother.* 2011 Apr;45(4):545-546. doi: 10.1345/aph.1-194
31. Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord.* 2006; 21:589-598. doi: 10.1002/mds.20823
32. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications: prospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;71(4):463-74. doi: 10.4088/JCP.07m03890yel. Epub 2010 Feb 9.
33. Loughlin AM, Lin N, Abler V, Carroll B. Tardive dyskinesia among patients using antipsychotic medications in customary clinical care in the United States. *PLoS One.* 2019 Jun 4;14(6):e0216044. doi: 10.1371/journal.pone.0216044
34. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2018 Oct; 17(3): 330-340. doi: 10.1002/wps.20579
35. Dubovsky SL, Thomas M. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine. *Psychiatr Serv.* 1996 Sep;47(9):991-993. doi: 10.1176/ps.47.9.991
36. Roy D. A rare instance of tardive dyskinesia with SSRI use: A case study. *European Psychiatry.* 2017;41:S759. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1424
37. Raveendranathan D, Rao SG. Sertraline induced acute mandibular dystonia. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):586-587. doi:10.4103/0976-3147.169804
38. Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging.* 1998 Nov;13(5):341-355. doi: 10.2165/00002512-199813050-00002
39. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch Neurol.* 2002 Dec;59(12):1937-43. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937
40. Zaatreh MM. Anticonvulsant-induced dyskinesia. *Expert Opin Drug Saf.* 2003 Jul;2(4):385-393. doi:10.1517/14740338.2.4.385
41. Madruga-Garrido M, Mir P. Tics and other stereotyped movements as side effects of pharmacological treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 112:481-494. doi: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00016-0
42. Mendhekar DN, Gupta N. Combination therapy of levosulpiride and lamotrigine associated with tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Feb;43(2):178-179
43. Hergüner MÖ, Incecik F, Altunbasak S. Oxcarbazepine-induced tardive dyskinesia: A rare adverse reaction. *J Pediatr Neurosci.* 2010 Jan;5(1):85-86. doi: 10.4103/1817-1745.66664
44. Granacher RP Jr. Facial dyskinesia after antihistamines. *N Engl J Med.* 1977 Mar 3; 296(9):516. doi: 10.1056/NEJM197703032960917
45. Barone DA, Raniolo J. Facial dyskinesia from overdose of an antihistamine. *N Engl J Med.* 1980 Jul;303(2):107. doi: 10.1056/NEJM198007103030211
46. Clark BG, Araki M, Brown HW. Hydroxyzine-associated tardive dyskinesia. *Ann Neurol.* 1982 Apr;11(4):435. doi: 10.1002/ana.410110423
47. Fountoulakis KN, Tegos T, Kimiskidis V. Lithium monotherapy-induced tardive dyskinesia. *J Affect Disord.* 2019 Feb;244:78-79. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.094
48. Chakrabarti S, Chand PK. Lithium - induced tardive dystonia. *Neurol India* 2002; 50:473-5
49. Jhang KM, Huang JY, Nfor ON, et al. Extrapramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;73(7):911-916. doi: 10.1007/s00228-017-2247-x
50. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):4-13. [Vaiman EE, Shnyder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13
51. Glazer WM, Morgenstern H, Schooler N, et al. Predictors of improvement in tardive dyskinesia following discontinuation of neuroleptic medication. *Br J Psychiatry.* 1990 Oct;157:585-592. doi: 10.1192/bjp.157.4.585
52. Summary of the American Academy of Neurology (AAN) guideline regarding management of tardive syndromes. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/613>
53. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology.* 2017 May 23;88(21):2003-2010. doi: 10.1212/WNL.0000000000003960
54. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry.* 2017 May; 174(5):476-484. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091037
55. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2: CD000209.
56. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013 Jul 30; 81(5):463-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6.
57. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, et al. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000458.
58. Essali A, Deirawan H, Soares-Weiser K, et al. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD000206.
59. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010501.
60. Klawans HL, Rubovits R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974 Aug;37(8):941-947. doi: 10.1136/jnnp.37.8.941
61. Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist.* 2003 Jan;9(1):16-27. doi: 10.1097/01.nrl.0000038585.58012.97

Поступила 18.12.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона

Таппахов А.А.^{1,2}, Попова Т.Е.^{1,2}, Говорова Т.Г.¹, Шнайдер Н.А.³, Сапронова М.Р.⁴

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Россия; ²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, Якутск, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
¹677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ²677008, Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; ³192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ⁴660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Препараты леводопы остаются «золотым» стандартом лечения болезни Паркинсона (БП). Однако неизбежным осложнением терапии леводопой является развитие лекарственных дискинезий (ЛД), что значительно ограничивает терапевтические возможности данной группы препаратов и требует корректировки лечения. В то же время у пациентов с БП наблюдаются не только широкая межиндивидуальная вариабельность ответа на лечение препаратами леводопы, но и различия в частоте и времени возникновения ЛД. Следовательно, генетическая предрасположенность может играть немаловажную роль в развитии осложненной леводопы-терапии.

Представлен обзор современной литературы, посвященной влиянию мутаций в генах, продукты которых участвуют в обмене леводопы и способны провоцировать или, наоборот, нивелировать развитие ЛД, с целью определения возможностей расширения персонализированного подхода при лечении пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; леводопы; дофамин; лекарственные дискинезии; персонализированная медицина.

Контакты: Алексей Алексеевич Таппахов; dralex89@mail.ru

Для ссылки: Таппахов АА, Попова ТЕ, Говорова ТГ и др. Фармакогенетика лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):87–92.

Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease

Tappakhov A.A.^{1,2}, Popova T.E.^{1,2}, Govorova T.G.¹, Shnaider N.A.³, Sapronova M.R.⁴

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; ²Yakutsk Research Center for Complex Medical Problems, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; ³V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia,
¹58, Belinsky St., Yakutsk, 677000; ²4, Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk, 677008; ³3, Bekhterev St., Saint Petersburg, 192019; ⁴1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022

Levodopa remains the gold standard of treating Parkinson's disease (PD). However, the inevitable complication of levodopa therapy is drug-induced dyskinesias, which significantly limits the therapeutic capabilities of this group of drugs and requires treatment adjustment. At the same time, patients with PD show not only a wide interindividual variability in the response to levodopa treatment, but also differences in the frequency and time to onset of drug-induced dyskinesias. Therefore, genetic predisposition can play an important role in the development of complications of levodopa therapy.

The paper reviews modern literature on the impact of mutations in the genes, the products of which are involved in the exchange of levodopa and are capable of provoking or, conversely, levelling the development of drug-induced dyskinesias in order to determine the possibilities of expanding the personalized approach to treating patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease; levodopa; dopamine; drug-induced dyskinesias, personalized medicine.

Contact: Aleksey Alekseevich Tappakhov; dralex89@mail.ru

For reference: Tappakhov AA, Popova TE, Govorova TG, et al. Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):87–92.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-87-92

В изучении патогенеза болезни Паркинсона (БП) достигнуты большие успехи, определена роль недофаминергических систем мозга в клинической картине заболевания, внедрены нейрохирургические вмешательства на глубинных структурах головного мозга, однако препараты леводопы продолжают оставаться «золотым» стандартом лечения данной патологии [1, 2]. Неизбежным осложне-

нием леводопы-терапии является развитие лекарственных дискинезий (ЛД), моторных и немоторных флюктуаций, что значительно ограничивает терапевтические возможности данной группы препаратов, ухудшает качество жизни пациентов и требует корректировки лечения [3–5]. Так, ЛД встречаются примерно у 30% пациентов через 5 лет и у 59–100% через 10 лет после начала леводопы-терапии [6].

Следовательно, ЛД возникают практически у каждого пациента с БП.

Основной причиной развития ЛД считается прогрессирующая гибель нигростриарных нейронов, в результате которой утрачивается их «буферная емкость» с немедленным высвобождением вновь синтезированного из леводопы дофамина в синаптическую щель [7]. Помимо этого, леводопа начинает перерабатываться в дофамин недофаминергическими (прежде всего серотонинергическими) нейронами с помощью ДОФА-декарбоксилазы, что еще в большей степени провоцирует патологическую пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов, нарушая их функциональное состояние [3]. В последнее время установлено, что определенную роль в патогенезе ЛД играет гиперактивность стриарных глутаматергических рецепторов, что объясняет эффективность амантадина путем блокировки NMDA-рецепторов [7, 8].

В настоящем обзоре рассмотрено влияние мутаций в генах, продукты которых тем или иным образом влияют на обмен леводопы и способны провоцировать или, наоборот, нивелировать развитие ЛД при БП.

Ген катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, COMT). КОМТ – фермент, участвующий в разрушении катехоламинов, в том числе дофамина и леводопы [9]. Ген *COMT* локализован на хромосоме *22q11.1-q11.2* [10]. В экзоне 4 данного гена выявлен полиморфизм rs4680 (G1947A), который определяет замену валина на метионин в позиции 158 (мутация Val158Met) и влияет на ферментативную активность белка КОМТ. Кодирующий метионин аллель А связан со снижением ферментативной активности в 3–4 раза и, как следствие, обуславливает высокое содержание леводопы и дофамина. Кодирующий валин аллель G, напротив, ассоциирован с более высокой активностью фермента, что приводит к быстрому снижению концентрации дофамина в синаптической щели [11]. М. Bialecka и соавт. [12] изучили зависимость между принимаемой суточной дозой леводопы и полиморфизмом rs4680. В исследовании, в котором участвовали 95 пациентов с БП, было установлено, что носители генотипа AA (Met/Met) нуждаются в более низкой дозе леводопы (<500 мг/сут) в течение первых 5 лет лечения. В 2011 г. L.M.L. de Lau и соавт. [13] выяснили, что носительство аллеля А полиморфизма rs4680 гена *COMT* ассоциируется с повышенным риском развития ЛД (среднее время терапии – 8,4 года). Относительный риск для генотипов AG и AA (по сравнению с генотипом GG) составил 2,09 и 2,81 соответственно. Более удручающие результаты получены в 2018 г. учеными из Бразилии T.F. Samraio и соавт. [14], которые определили увеличение риска развития дискинезий в 5,53 раза при носительстве генотипа AA полиморфизма rs4680 гена *COMT*. Продолжительность леводопа-терапии составила 7,2 года.

Ген моноаминоксидазы типа В (МАО-В). Фермент МАО-В обнаруживается в глиальных клетках мозга вблизи дофаминергических синапсов и играет роль в поддержании концентрации биоаминов (прежде всего дофамина) в синаптической щели путем их инактивации [15]. Кроме того, в опытах на крысах было показано, что промежуточный метаболит 3,4-дигидроксифенилацетальдегид (ДОФАЛ), образующийся из дофамина в результате его дезаминирования МАО-В и быстро расщепляющийся альдегиддегидрогеназой в 3,4-дигидрофенилуксусную кислоту, может избирательно разрушать дофаминергические нейроны черной суб-

станции, тем самым оказывая нейротоксический эффект и приводя к прогрессированию БП [15]. В пользу роли МАО-В в патогенез БП также свидетельствуют повышенная активность данного фермента в тромбоцитах больных по сравнению с контролем [16] и увеличение его активности с возрастом [17].

Ген *МАО-В* располагается на X-хромосоме. На участке интрона 13 данного гена обнаружен полиморфизм rs1799836 (A644G), который ведет к уменьшению активности фермента [18]. В ходе метаанализа установлено, что носительство генотипа AA рассматриваемого полиморфизма сопровождается повышением шанса развития БП в общей популяции в 1,32 (95% доверительный интервал, ДИ 1,18–1,47) раза, и этот показатель выше у европеоидов по сравнению с азиатами: отношение шансов (ОШ) – 1,37 (95% ДИ 1,15–1,62) против 1,28 (95% ДИ 1,1–1,49) [19]. Помимо этого, генотип AA был ассоциирован с частым развитием ЛД (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,8–7,6). Однако не обнаружено влияния носительства определенного генотипа или аллеля полиморфизма rs1799836 на принимаемую дозу леводопы [14].

Ген BDNF. Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) представляет собой белок из семейства нейротрофинов, который играет важную роль в выживании и дифференцировке нейронов в центральной и периферической нервной системе, включая дофаминергические нейроны, а также поддерживает синаптогенез [20].

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *BDNF* является замена аллеля G на A, которая приводит к изменению синтеза валина на метионин в позиции 66 (Val66Met, rs6265) со снижением активности нейротрофического фактора мозга [21]. Что касается влияния данного полиморфизма на терапию БП, то носительство аллеля А (Met) сопровождается худшим ответом на препараты леводопы [22]. Т. Foltynie и соавт. [23] было установлено, что аллель А (Met) также связан с увеличением шансов развития ЛД в 2,12 раза. Авторы объяснили высокую частоту данного осложнения терапии леводопой низкой секрецией нейротрофического фактора мозга и, как следствие, снижением пластичности кортико-стриарных синапсов, уменьшением фоновой секреции эндогенного дофамина. Последнее, по мнению авторов, потенцирует пульсирующее влияние препаратов леводопы, что, как отмечено выше, является одним из патогенетических механизмов ЛД. Аналогичные данные были получены и в другом исследовании [24]. Генотип AA (Met/Met) полиморфизма rs6265 не только влияет на осложнения длительной терапии БП, но и увеличивает шансы развития когнитивных нарушений в 3,8 раза [25]. В настоящее время связи данного полиморфизма с ранним или поздним началом БП не обнаружено [26].

Ген дофаминового транспортера. Дофаминовый транспортер, кодируемый геном *SLC6A3*, представляет собой мембранный белок, который в больших количествах обнаруживается в стриатуме, среднем мозге, гиппокампе и отвечает за обратный захват дофамина из синаптической щели [27]. Ген *SLC6A3* находится на коротком плече хромосомы 5 (p15.32). В 3'-некодирующей области данного гена описан indel-полиморфизм 40-bp VNTR (variable number of tandem repeat, rs28363170), который отвечает за число тандемных повторов 40 пар нуклеотидов. В популяции наиболее часто встречаются аллели с 9 и 10 повторами, которые обозначаются как 9R и 10R соответственно [28, 29]. В недавнем мета-

анализе показано, что аллель 9R связан с более высоким содержанием дофамина транспортера и, следовательно, с более низким исходным уровнем дофамина по сравнению с аллелем 10R [30].

D. Zhai и соавт. [31], изучив частоту носительства вариантов аллеля полиморфизма 40-bp VNTR у пациентов с БП различной этнической принадлежности, выявили, что аллель 10R снижает риск БП у жителей Восточной Азии (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,65–0,94), в то время как у европейцев такого влияния не прослеживается.

В 2003 г. R. Kaiser и соавт. [32] исследовали роль полиморфизмов гена дофамина транспортера в развитии побочных эффектов леводопы-терапии. В этой работе участвовало 183 пациента с установленным диагнозом БП. Было показано, что у носителей аллеля 9R полиморфизма 40-bp VNTR статистически значимо чаще развиваются осложнения леводопы-терапии в виде ЛД по сравнению с носителями аллеля 10R (54,7 против 32,9%; $p=0,006$). Однако продолжительность терапии была выше в группе пациентов с ЛД (54,0 против 33,5 мес; $p<0,001$). N. Kaplan и соавт. [33] при исследовании 352 израильских пациентов с БП установили, что аллель С полиморфизма 653+4065C>A (rs393795) гена *SLC6A3* ассоциируется с более поздним развитием ЛД. В данной работе продолжительность леводопы-терапии также была статистически значимо выше в группе пациентов с ЛД ($5\pm 4,5$ против $3,7\pm 3,5$ года).

Однако итальянские ученые в трехлетнем исследовании 181 пациента с БП не обнаружили различий в частоте развития ЛД у носителей полиморфизмов 40-bp VNTR и 653+4065C>A. В то же время было установлено, что носители генотипа 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR и аллеля А полиморфизма 653+4065C>A имеют низкий риск развития ЛД при длительной терапии леводопой (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,09–0,88). Следует отметить, что в группе пациентов с ЛД были статистически значимо выше продолжительность леводопы-терапии ($12,79\pm 4,67$ против $9,77\pm 4,08$ года) и суточная доза леводопы (335 ± 108 против 293 ± 104 мг/сут) [34]. Кроме того, генотип 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR ассоциирован с лучшим ответом на леводопу [35].

Гены органических переносчиков катионов (organic cation transporters, OCT). Органические переносчики катионов участвуют во всасывании, распределении и элиминации эндогенных соединений, включая дофамин, а также лекарственных веществ, таких как метформин, амантадины, селегелин и прамипексол. Эти транспортные белки включают три наиболее важных типа – OCT1, OCT2 и OCT3, которые кодируются соответственно генами *SLC22A1*, *SLC22A2* и *SLC22A3* [36]. OCT1 и OCT2 обнаруживаются в гепатоцитах, энтероцитах, проксимальных канальцах почек и в небольшом количестве в головном мозге [37]. Установлено, что OCT1 и OCT2 участвуют в транспортировке прамипексола и амантина [38, 39].

Ген *SLC22A1* располагается на 6-й хромосоме (6q25.3) и кодирует синтез белка OCT1. Между экзонами 8 и 9 этого гена обнаружен полиморфизм rs622342 (A>C), который наиболее хорошо изучен в отношении метаболизма метформина [40]. Недавно было показано, что аллель С данного полиморфизма ассоциируется с более высокими дозами и меньшей продолжительностью действия леводопы. Авторы связали это с возможным снижением всасывания леводопы из тонкого кишечника в кровоток и поступления в го-

ловной мозг [36]. Хотя в настоящее время мы не располагаем данными о связи вариантов полиморфизма rs622342 с побочными эффектами терапии леводопой, прием больших доз этого препарата из-за сниженного всасывания, вероятно, будет провоцировать развитие ЛД.

Гены рецепторов дофамина. Физиологический эффект дофамина опосредован через пять классов дофаминовых рецепторов (D₁–D₅), сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs) [41]. Высокий уровень экспрессии D₁-рецепторов обнаружен в нигростриарной, мезолимбической и мезокортикальной областях. Высокий уровень D₂-рецепторов выявлен в полосатом теле, прилежащем ядре и обонятельной луковице. D₃-рецепторы в небольших количествах представлены в префронтальной, премоторной, поясной и энториальной коре, черной субстанции, гипоталамусе, гиппокампе и зубчатой извилине. D₃-рецепторы локализованы ограниченно в лимбической системе и отвечают не только за двигательную регуляцию, но и за формирование эмоций и когнитивных функций. D₄-рецепторы имеют самый низкий уровень в мозге, обнаружены в лобной коре, миндалине, гиппокампе, гипоталамусе, бледном шаре, черной субстанции и таламусе [42].

Ген дофамина D₁-рецептора (*DRD1*) расположен на 5-й хромосоме (5q35.1). В области 5'-UTR данного гена описан полиморфизм rs4532 (-48G>A) [43], однако не выявлено его влияния на риск развития БП, как и ассоциации с частотой возникновения ЛД [44, 45]. При исследовании гаплотипов трех других полиморфизмов гена *DRD1*: rs4867798 (T>C), rs5326 (C>T), rs265981 (A>G) также не обнаружено их связи с развитием ЛД [24].

Ген дофамина D₂-рецептора (*DRD2*) локализуется на 11-й хромосоме (11q23.1), имеет 6 интронов в кодирующем регионе. Агонистом D₂-рецепторов являются бромокриптин, перголид, каберголин и ропинирил [41]. В гене *DRD2* описан микросателлитный, или состоящий из коротких tandemных повторов (short tandem repeat, STR), полиморфизм (CA)_n-STR. В 1999 г. R.L. Oliveri и соавт. [44] при исследовании 151 пациента, получавшего сопоставимую по длительности и суточной дозе леводопы-терапию, установили, что носительство аллеля 15 полиморфизма (CA)_n-STR несколько чаще встречалось у пациентов с БП по сравнению с лицами контрольной группы (63,2 против 55,6%; $p=0,04$). Кроме того, аллель 15 ассоциировался с более частым развитием ЛД, в то время как аллели 13 и 14, напротив, снижали риск их развития. Однако в исследовании 2017 г. ассоциация полиморфизма (CA)_n-STR с развитием БП не подтвердилась [46].

Следующий полиморфизм гена *DRD2* – rs1800497 (Taq1A, G2137A) – приводит к замене в позиции 713 аллеля С, кодирующего синтез глутамин, на аллель Т, кодирующий синтез лизина. В литературе аллель С обозначают как Taq1A*А1, а аллель Т – как Taq1A*А2. Хотя изначально полиморфизм Taq1A связали с геном *DRD2*, позже было продемонстрировано, что он находится несколько ниже ранее установленного места и относится к гену домена анкириновых повторов и протеинкиназы, содержащего белок-1 (Ankyrin repeat and protein kinase domain-containing protein 1, ANKK1) [47]. У здоровых добровольцев было выявлено, что носители аллеля С (Taq1A*А1) характеризуются низкой плотностью D₂-рецепторов в стриатуме [48]. Позже было показано, что пациенты с БП, которые проживают в Китае

Влияние полиморфизма генов обмена дофамина на эффект дофаминергической терапии и риск развития ЛД

Ген	Локализация	Белок	Полиморфизм	ЛД	Эффект
<i>COMT</i>	22q11.1-q11.2	КОМТ	rs4680 (Val158Met)	Генотип AA и аллель A указывают на более частое развитие ЛД	Генотип AA ассоциирован с низкими дозами леводопы
<i>BDNF</i>	1p14.1	Нейротрофический фактор мозга	rs6265 (Val66Met)	Генотип AA (Met/Met) связан с ранним началом ЛД	Аллель A прогнозирует худший ответ на терапию леводопой
<i>MAO-B</i>	Хр11.4-p11.23	MAO-B	rs1799836 (A644G)	Генотип AA ассоциирован с частым развитием ЛД	Не обнаружено влияния генотипов и аллелей на дозу леводопы
<i>DAT/SLC6A3</i>	5p15.32	Дофаминовый транспортер	rs28363170 (40-bp VNTR) rs393795 (653+4065C>A)	Носители генотипа 10R/10R полиморфизма 40-bp VNTR и аллеля A полиморфизма rs393795 имеют низкий риск развития ЛД при длительной терапии леводопой	Носители генотипа 10R/10R характеризуются лучшим ответом на терапию леводопой
<i>SLC22A1</i>	6q25.3	ОСТ1	rs622342	Нет данных	Аллель С ассоциирован с более высокими дозами и меньшей продолжительностью действия леводопы
<i>DRD2</i>	11q23.1	Дофаминовый рецептор-2	CA _n -STR	Аллель 15 указывает на более частое развитие ЛД, а аллели 13 и 14, напротив, — на снижение риска их развития	Нет данных
<i>ANKK1/DRD2</i>	11q23.2	Домен анкириновых повторов и протеинкиназы, содержащий белок-1	rs1800497 (G2137A, Taq1A)	Таллотип TTCTA, включающий три полиморфизма гена <i>DRD2</i> и два полиморфизма гена <i>ANKK1</i> , в том числе Taq1A*A1, увеличивает риск развития ЛД. Нет убедительных данных об изолированном влиянии полиморфизма Taq1A на риск появления ЛД	Нет данных
<i>DRD3</i>	3q13.3	Дофаминовый рецептор-3	rs6280 (Ser9Gly)	Генотип Gly/Gly ассоциирован с частым развитием ЛД	Носители генотипа Gly/Gly нуждаются в больших дозах прамипексола

и являются носителями аллеля A1 и генотипа A1/A1, предрасположены к развитию двигательных флюктуаций [49].

M. Rieck и соавт. [47] опубликовали результаты изучения ассоциации гаплотипов гена *DRD2* с ЛД у 199 бразильских пациентов с БП. Они выявили, что гаплотип TTCTA, включающий три полиморфизма гена *DRD2* и два полиморфизма гена *ANKK1*, в том числе Taq1A*A2(T), сопряжен с увеличением риска развития ЛД. В то же время в другом бразильском исследовании, включавшем 195 пациентов с БП, не обнаружено связи между носительством генотипов полиморфизма Taq1A и риском развития ЛД [50]. Следовательно, в настоящее время нет убедительных данных о влиянии полиморфизма Taq1A на возникновение ЛД у пациентов с БП, однако такая взаимосвязь не исключается при сочетанном воздействии нескольких полиморфизмов с повышением общего риска.

Ген дофамина D₃-рецептора (*DRD3*) находится на 3-й хромосоме (3q13.3) [42]. В российской популяции показано влияние ряда полиморфизмов гена *DRD3* (rs11721264, rs3773678, rs167771, rs324035) на риск БП [51]. Наиболее изученным полиморфизмом гена *DRD3* является rs6280 (Ser9Gly), который представляет собой замену в позиции 113890815 аллеля С, кодирующего серин, на аллель Т, кодирующий глицин. В результате происходят снижение сродства D₃-рецептора к дофамину, ослабление его функции, вследствие чего пациенты с генотипом Gly/Gly нуждаются в большей дозе агонистов дофаминовых рецепторов [46].

J.Y. Lee и соавт. [52] не выявили увеличения риска развития БП в зависимости от носительства вариантов полиморфизма rs6280 (Ser9Gly) у корейского населения. Однако была обнаружена тесная связь между носительством генотипа AA (TT) данного полиморфизма и риском развития двухфазных

ЛД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4–6,5). Позже аналогичные результаты были получены у пациентов с БП из Италии (ОШ 4,9; 95% ДИ 2,0–12,2) [53].

Сводные результаты нашего обзора представлены в таблице.

Заключение

Леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством. Однако ее длительное использование сопряжено с риском развития неблагоприятных эффектов, включая ЛД. В их генезе немаловажное значение имеют суточная доза леводопы, продолжительность лечения, а также возраст начала болезни. Установлено, что ранний дебют БП сопряжен с повышенным риском развития ЛД [3]. Однако в их возникновении играют роль, вероятно, несколько иные механизмы. Например, при БП с ранним началом, ассоциированной с мутацией в гене *parkin*, предполагается дисфункция кортикостриарного синапса [54].

ЛД – практически неизбежное осложнение для каждого пациента с БП, принимающего леводопу. Поэтому особо важным аспектом в изучении данной проблемы является время их возникновения. К сожалению, большинство исследований

не содержит информации о длительности наблюдения за пациентами для оценки развития ЛД, как и не во всех работах присутствуют данные об эквивалентной дозе принимаемой леводопы. Это станет предметом новых исследований.

Наш обзор доказывает, насколько вариabельным может быть долгосрочный прогноз при назначении леводопы пациенту с БП в зависимости от генетических особенностей. Причем генетическая основа является некорректируемым фактором и может быть как этнозависимой, так и сугубо индивидуальной. Поэтому определение генотипа пациента с БП перед началом дофаминергической терапии, особенно вариантов описанных выше полиморфизмов генов *COMT*, *MAO-B*, *DAT* и *DRD3*, позволило бы прогнозировать ее эффективность и выявлять пациентов с повышенным риском развития нежелательных лекарственных явлений.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии».

ЛИТЕРАТУРА

- Обухова АВ. Современная терапия болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):80–4. [Obukhova AV. Current therapy for Parkinson's disease. *Neurologija, nevropsihijatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):80–4 (in Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-80-84
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- Левин ОС. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015;(3):15–25. [Levin OS. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: prevention and treatment options. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015;(3):15–25 (in Russ.)].
- Heumann R, Moratalla R, Herrero MT, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. *J Neurochem*. 2014 Aug;130(4):472–89. doi: 10.1111/jnc.12751. Epub 2014 Jun 7.
- Захаров ДВ, Богачева ВА, Михайлов ВА и др. Качество жизни пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2015;(1):33–7. [Zakharov DV, Bogacheva VA, Mikhailov VA, et al. The impact of tremor on the quality of life of Parkinson disease patients. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2015;(1):33–7. (in Russ.)].
- Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol*. 2008;60(2):57–66. doi: 10.1159/000131893. Epub 2008 May 15.
- Иллариошкин СН. Производные амантидина в лечении болезни Паркинсона. Нервные болезни. 2016;(3):14–9. [Illarioshkin SN. Amantadine in treatment of Parkinson's disease. *Nervnye bolezni*. 2016;(3):14–9. (in Russ.)].
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Jul 30;25(10):1357–63. doi: 10.1002/mds.23034.
- Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004554.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet*. 2004 Nov;75(5):807–21. Epub 2004 Sep 27. doi:10.1086/425589
- Muellner J, Gharrad I, Habert MO, et al. Dopaminergic denervation severity depends on COMT Val158Met polymorphism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 May;21(5):471–6. doi: 10.1016/j.parkrel.2015.02.009. Epub 2015 Feb 19.
- Bialecka M, Drodzdzik M, Klodowska-Duda G, et al. The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110(4):260–6. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00315.x
- De Lau LM, Verbaan D, Marinus J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met and the risk of dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):132–5. doi: 10.1002/mds.23805. Epub 2011 Nov 14.
- Sampaio TF, dos Santos EUD, de Lima GDC, et al. MAO-B and COMT Genetic Variations Associated With Levodopa Treatment Response in Patients With Parkinson's Disease. *J Clin Pharmacol*. 2018 Jul;58(7):920–926. doi: 10.1002/jcph.1096. Epub 2018 Mar 26.
- Müller T, Möhr JD. Pharmacokinetics of monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease: current status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 May;15(5):429–435. doi: 10.1080/17425255.2019.1607292. Epub 2019 Apr 24.
- Stevenson GB, Sturman SG, Heafield MT, et al. Platelet monoamine oxidase-B activity in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1989;1(4):255–61.
- Kumar MJ, Andersen JK. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease: where do we go from here? *Mol Neurobiol*. 2004 Aug;30(1):77–89. doi: 10.1385/MN:30:1:077
- Balciuniene J, Emilsson L, Orelund L, et al. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum Genet*. 2002 Jan;110(1):1–7. Epub 2001 Dec 7. doi: 10.1007/s00439-001-0652-8
- Liu Y, Wang Z, Zhang B. The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: A meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2014 Jan–Feb;34(1):12–7. doi: 10.5144/0256-4947.2014.12.
- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012 Apr;64(2):238–58. doi: 10.1124/pr.111.005108. Epub 2012 Mar 8.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan 24;112(2):257–69. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
- Sortwell C, Auinger P, Goudreau J, et al. BDNF rs6265 and other variants predict the efficacy of levodopa monotherapy in early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018; 33(Suppl 2):S195.

23. Foltynie T, Cheeran B, Williams-Gray CH, et al. BDNF Val66Met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80(2):141-4. doi: 10.1136/jnnp.2008.154294. Epub 2008 Oct 31.
24. Kusters CDJ, Paul KC, Guella I, et al. Dopamine receptors and BDNF-haplotypes predict dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Feb;47:39-44. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.339. Epub 2017 Nov 24.
25. Yin Y, Su X, Pan L, Li C. BDNF Val66Met polymorphism and cognitive impairment in Parkinson's disease—a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019 Sep;40(9):1901-1907. doi: 10.1007/s10072-019-03907-2. Epub 2019 May 18.
26. Pal P, Sadhukhan T, Chakraborty S, et al. Role of Apolipoprotein E, Cathepsin D, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease: A Study from Eastern India. *Neuromolecular Med*. 2019 Sep;21(3):287-294. doi: 10.1007/s12017-019-08548-4. Epub 2019 May 28.
27. Robertson BD, Al Jaja AS, MacDonald AA, et al. SLC6A3 polymorphism predisposes to dopamine overdose in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018 Aug 21;9:693. doi: 10.3389/fneur.2018.00693. eCollection 2018.
28. Sery O, Paclt I, Drtilkova I, et al. A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behav Brain Funct*. 2015 Jun 11;11:21. doi: 10.1186/s12993-015-0066-8.
29. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet*. 1993 May;91(4):405-6. doi: 10.1007/BF00217369
30. Faraone S V, Spencer TJ, Madras BK, et al. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014 Aug;19(8):880-9. doi: 10.1038/mp.2013.126. Epub 2013 Sep 24.
31. Zhai D, Li S, Zhao Y, Lin Z. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: a meta-analysis of sixteen years' studies. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 3;564:99-104. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.060. Epub 2013 Nov 7.
32. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1750-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000068009.32067.a1
33. Kaplan N, Vituri A, Korczyn AD, et al. Sequence variants in SLC6A3, DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 2014 Jun;53(2):183-8. doi: 10.1007/s12031-014-0276-9. Epub 2014 Mar 15.
34. Purcaro C, Vanacore N, Moret F, et al. DAT gene polymorphisms (rs28363170, rs393795) and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Jan 18;690:83-88. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.021. Epub 2018 Oct 11.
35. Moreau C, Meugu S, Corvol JC, et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1271-83. doi: 10.1093/brain/aww063. Epub 2015 Mar 23.
36. Becker ML, Visser LE, Van Schaik RH, et al. OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*. 2011 Feb;12(1):79-82. doi: 10.1007/s10048-010-0254-5. Epub 2010 Aug 1.
37. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res*. 2007 Jul;24(7):1227-51. Epub 2007 May 1. doi: 10.1007/s11095-007-9254-z
38. Okura T, Ito R, Ishiguro N, et al. Blood-brain barrier transport of pramipexole, a dopamine D2 agonist. *Life Sci*. 2007 Apr 3;80(17):1564-71. Epub 2007 Jan 27. doi: 10.1016/j.lfs.2007.01.035
39. Goralski KB, Lou G, Prowse MT, et al. The cation transporters rOCT1 and rOCT2 interact with bicarbonate but play only a minor role for amantadine uptake into rat renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Dec;303(3):959-68. doi:10.1124/jpet.102.038885
40. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J*. 2009 Aug;9(4):242-7. doi: 10.1038/tpj.2009.15. Epub 2009 Apr 21.
41. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci*. 2018 May 31;12:1179069518779829. doi: 10.1177/1179069518779829. eCollection 2018.
42. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar;63(1):182-217. doi: 10.1124/pr.110.002642. Epub 2011 Feb 8.
43. Cichon S, Nöthen MM, Erdmann J, et al. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet*. 1994 Jan;3(1):209. doi: 10.1093/hmg/3.1.209
44. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1425-30. doi: 10.1212/wnl.53.7.1425
45. Ахмадеева ГН, Хидиятова ИМ, Насибуллин ТР и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона. Якутский медицинский журнал. 2017;(3):5-9. [Akhmadeeva GN, Khidiyatova IM, Nasibullin TR, et al. A study of the association of polymorphic variants of dopaminergic system genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT, and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(3):5-9 (in Russ.)].
46. Xu S, Liu J, Yang X, et al. Association of the DRD2 CAn-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:433-438. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.005. Epub 2016 Aug 3.
47. Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2012 Nov;13(15):1701-10. doi: 10.2217/pgs.12.149.
48. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry*. 1999 May;4(3):290-6. doi:10.1038/sj.mp.4000532
49. Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1757-9.
50. dos Santos EUD, Sampaio TF, Tenorio dos Santos AD, et al. The influence of SLC6A3 and DRD2 polymorphisms on levodopa-therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *J Pharm Pharmacol*. 2019 Feb;71(2):206-212. doi: 10.1111/jph.13031. Epub 2018 Oct 23.
51. Иванова СА, Алифирова ВМ, Жукова ИА и др. Ассоциация полиморфизмов гена DRD3 с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(5):71-4. [Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, et al. Association of DRD3 gene polymorphisms with Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):71-4. (in Russ.)].
52. Lee JY, Cho J, Lee EK, et al. Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Jan;26(1):73-9. doi: 10.1002/mds.23400. Epub 2010 Oct 13.
53. Comi C, Ferrari M, Marino F, et al. Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of l-dopa-induced dyskinesia in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 24;18(2). pii: E242. doi: 10.3390/ijms18020242.
54. Sassone J, Valtorta F, Ciammola A. Early dyskinesias in Parkinson's disease patients with parkin mutation: a primary corticostriatal synaptopathy? *Front Neurosci*. 2019 Mar 26;13:273. doi: 10.3389/fnins.2019.00273. eCollection 2019.

Поступила 9.11.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Бесплодие и психические расстройства у женщин.

Сообщение 2

Тювина Н.А.¹, Николаевская А.О.²

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

В статье представлены данные о влиянии бесплодия на психическое состояние женщины с точки зрения как изменения ее психологического профиля, нарушений психосоциальной, семейной адаптации, так и возникновения психических расстройств. Проанализированы предикторы патопсихологических и психопатологических отклонений у женщин, страдающих бесплодием: личностные особенности, семейные, социокультурные факторы. Показана специфика влияния диагноза бесплодия и неопределенного репродуктивного статуса на психическое состояние женщин. Описаны психически обусловленные изменения гормонального фона при бесплодии, приведены данные о возникновении коморбидных бесплодию соматических заболеваний. Затронуты вопросы нарушений психического здоровья женщин при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: психические расстройства; психологические особенности; репродуктивное здоровье; вспомогательные репродуктивные технологии; женское бесплодие; бесплодный брак; первичное бесплодие.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 2. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):93–99.

Infertility and mental disorders. Communication 2

Tyuvina N.A.¹, Nikolaevskaya A.O.²

¹Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021; ²3, K. Marx St., Kursk 305041

The paper presents data on the impact of infertility on the mental state of a woman in terms of both a change in her psychological profile and psychosocial, familial adjustment disorders, and the occurrence of mental disorders. It analyzes predictors (personality traits, familial, and sociocultural factors) for pathopsychological and psychopathological abnormalities in infertile women. The specific features of the impact of diagnosing infertility and uncertain reproductive status on the mental state of women are shown. Psychologically induced hormonal changes during infertility are described and data on the occurrence of somatic comorbidity of infertility are given. Mental health disorders in women using assisted reproductive technologies are touched upon.

Keywords: mental disorders; psychological characteristics; reproductive health; assisted reproductive technologies; female infertility; infertile marriage; primary infertility.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders. Communication 2. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):93–99.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-93-99

Взаимосвязь и взаимовлияние женского психического здоровья и репродуктивной функции многогранны и неоднозначны. С одной стороны, психологические, психогенные факторы, психические расстройства оказывают воздействие на сексуальную, менструальную, генеративную функции, что, в свою очередь, может приводить к бесплодию [1, 2]. С другой стороны, бесплодие как хронический стрессогенный фактор, эмоционально значимый для женщины, негативно сказывается на ее психическом здоровье, взаимоотношениях в семье, качестве жизни. Психические предпосылки и последствия бесплодия, несмотря на давнюю историю изучения биологических, физиологических и эндокринных факторов его развития, стали привлекать внимание специалистов сравнительно недавно. Поначалу исследователи, в основном психологи,

полагали, что центральной психической причиной бесплодия у женщин является нарушение их женственности и амбивалентные взаимоотношения с матерью [3]. Затем невозможность зачатия стала рассматриваться в свете психосексуальных расстройств [4]. В настоящее время многие исследователи сходятся во мнении, что не существует научных доказательств «зацикленности» на родительство, «психологических блоков» либо особых поведенческих паттернов пары, ответственных за бесплодие [5]. Однако в ряде случаев именно психическая патология выступает единственной причиной бесплодия, а неспособность зачать или родить здорового ребенка угрожает чувству идентичности, подрывает личностные ценности и мотивацию родительства, влияет на переоценку парой своих взаимоотношений [6].

Большинство современных женщин планируют беременность и рождение ребенка так же тщательно, как выбирают карьеру, образование и образ жизни в целом; им присуще ожидание наступления материнства в конкретный момент своей жизни [7]. Рождение ребенка позволяет женщинам достичь статуса зрелости, установить свою социальную идентичность, выполнить гендерную роль и закрепить брак. Вместе с тем неспособность реализовать эти социальные ожидания может выступать источником стресса и напряжения, приводящих к нарушению психического здоровья и ухудшению физических и психических показателей качества жизни, расстройствам сексуального функционирования.

При оптимальном возрасте рождения ребенка до 35 лет в последние годы наметилась тенденция — откладывать это событие на более поздние сроки. Это связано с наличием современных способов контрацепции, изменением социального статуса женщины, а также недостаточной осведомленностью о медицинских аспектах бесплодия, связанного с возрастом. При таком подходе к вопросу деторождения из поля зрения женщины выпадает эффект накопления всевозможных факторов риска бесплодия, которые становятся злободневными ввиду большей продолжительности их воздействия, а также присоединения прочих негативно влияющих на фертильность причин [8].

Исходя из того, что большинство браков заключаются с целью рождения детей, невозможность их естественного зачатия — личная трагедия для женщины и психотравмирующий фактор для мужа, родителей и всей семьи, повод для осуждения со стороны общества. Для подавляющего числа женщин наступление беременности и рождение ребенка — одно из жизненно важных событий, отражающих ведущую биологическую и социальную потребность в материнстве. Диагноз бесплодия представляется таким женщинам «катастрофой», неспособностью реализовать свои жизненные планы и может приводить к развитию психопатологических нарушений [9]. До половины всех пациенток репродуктивного возраста с бесплодием отмечают наличие у них данного диагноза как психотравмирующий фактор, объясняя это нестабильностью их статуса как женщины и потенциальной матери. Бесплодный брак является серьезной психосоциальной проблемой, действуя как перманентный хронический стресс и приводя к развитию невротических расстройств [10].

Эпидемиология психических расстройств, вызванных бесплодием

Существенный рост бесплодия у женщин репродуктивного возраста, неопределенность их репродуктивного статуса способствуют возникновению тяжелых социально-демографических последствий (снижению показателей рождаемости и прироста населения, качества жизни), повышению заболеваемости пограничными психическими расстройствами, увеличению числа депрессивных и тревожных состояний. Сочетанное течение бесплодия и психопатологических нарушений изменяет уровень социального функционирования женщины, вплоть до социальной дезадаптации. И наоборот, их измененное психическое состояние может способствовать прогрессивному клиническому течению бесплодия [11].

По данным отечественного исследования, в котором участвовали 700 женщин с различными вариантами бесплодия, лишь 17,14% из них оказались психически здоровыми,

тогда как у 50% наблюдались пограничные психические расстройства. При этом женщины отмечали наличие диагноза бесплодия как личностно значимую психотравмирующую ситуацию, влияющую на самоидентичность и самооценку. По мнению этих женщин, используемый в настоящее время в акушерско-гинекологической практике термин «старая первородящая» для женщин старше 28 лет оказывает ятрогенное воздействие [12].

Бесплодие, по мнению ряда авторов, сопряжено с тяжелой моральной травмой и, как следствие, с личностной, семейной и социальной дезадаптацией, повышает риск развития психических расстройств невротического уровня [5]. При этом распространенность у пациенток с бесплодием психических нарушений непсихотического уровня, таких как тревожные расстройства и сексуальная дисфункция, достигает 60%, а коморбидность сексуальных дисфункций и пограничных психических расстройств — 100%.

По данным В.Д. Peterson и соавт. [13], у половины женщин бесплодие приводит к возникновению расстройств адаптации, у 54% — депрессивного синдрома легкой степени, у 25% — тревожных расстройств. При этом более выраженные показатели депрессии отмечаются при наличии впервые установленного диагноза «бесплодие».

Структурированное психиатрическое интервью женщин до начала терапии бесплодия в клинике показало, что до 40% опрошенных имели высокий уровень депрессии и тревоги, а также их сочетания [14]. Н. Volgsten и соавт. [5] выявили у женщин с бесплодием психопатологическую симптоматику в 31% случаев, причем наиболее распространенным расстройством была депрессия. Аналогичные данные были получены S.R. Holley [15] в результате обследования 174 женщин, лечившихся от бесплодия. В 39% случаев психическое состояние обследованных соответствовало критериям депрессии. В масштабном исследовании датских ученых, включавшем 42 000 женщин, у которых проводилась терапия бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, депрессия выявлена в 35% случаев [16]. Одно из крупнейших на сегодня исследований бесплодия проходило в Северной Калифорнии: 56% из 7352 женщин сообщили о наличии у них депрессивных симптомов, 76% — тревожных.

Значительная распространенность аффективных нарушений у пациенток с бесплодием закономерно повышает интерес специалистов к проблеме суицидального поведения, вызванного бесплодием. Так, при обследовании 106 женщин с бесплодием, направленных в клинику вспомогательных репродуктивных технологий, у 9,4% из них были установлены суицидальные тенденции, представленные суицидальными мыслями и попытками суицида. Авторы отмечают, что женщины с суицидальным поведением отличались отсутствием детей в анамнезе, идеями самообвинения, высоким уровнем социальной изоляции и высокой толерантностью к физической боли [17]. Об увеличении количества женщин с суицидальным поведением в подгруппе безуспешного лечения бесплодия сообщили датские ученые, обследовавшие бесплодных женщин в 1973–1998 гг. [18].

Предикторы формирования психических расстройств при бесплодии

Женское бесплодие — не только гинекологическая проблема, поскольку страдающие им женщины обнаружи-

вают высокий уровень стресса, тревоги и депрессии, выраженную «социальную боль». При этом различные социальные, семейные, психогенные факторы усугубляют вызванный бесплодием стресс.

Интересно, что до начала терапии бесплодия, в ходе психологического интервью, направленного на оценку дистресса, пациентки диссимулировали имеющиеся психические проблемы, чтобы казаться в глазах медицинских работников «здоровее, чем есть на самом деле». Авторы исследования объясняют это повышенным оптимизмом женщин, приступающих к лечению бесплодия, с надеждой зачать естественным путем, не прибегая к вспомогательным репродуктивным технологиям [19].

Бесплодные женщины значительно более уязвимы по сравнению с мужчинами к стимулам, связанным с репродуктивностью (например, к виду беременных). Бесплодие вызывает у женщин низкую самооценку, негативное отношение к себе, чувство стыда, препятствующие их эмоциональной близости с окружающими, нормальному социальному функционированию, социальной поддержке. Они тяготеют к несбывшимся надеждам и стремлениями, что может влиять на появление новых личностных проблем [20].

Бесплодие часто называют «тихой борьбой», поскольку страдающие им женщины «изо всех сил пытаются зачать ребенка». Такое положение вещей порождает у них депрессию, тревогу, вину, чувство внутреннего беспокойства, добровольную социальную изоляцию, потерю контроля над происходящими жизненными событиями [21].

Сам диагноз бесплодия и неопределенный репродуктивный прогноз являются одними из основных предикторов психических расстройств. Выраженное нервно-психическое напряжение, гипотимия, высокий уровень тревожности, эмоциональная неустойчивость, пониженная эмоциональная экспрессия, дефицит возможностей адаптации и механизмов совладающего поведения, пониженная самооценка, самостигматизация, сужение круга интересов, отсутствие видения перспективы в бездетном браке — все эти качества присущи женщинам с неопределенностью репродуктивного статуса [22].

Н.О. Дементьева [22] описывает особую внутреннюю картину болезни у бесплодных женщин: отсутствие целостной когнитивной концепции болезни и господство мистических представлений о материнской несостоятельности, фрустрированность при попытках принять свой репродуктивный статус, отсутствие конструкта адаптации и так называемый «торг принятия диагноза». Все описанные характеристики сочетаются с нарушением межличностного взаимодействия с супругом, родительскими семьями, сексуальной и духовной дисгармонией, низким уровнем эмоциональной вовлеченности обоих супругов в жизнь их семьи с умалением и игнорированием семейных ценностей и традиций в динамике.

На специфичность восприятия своего репродуктивного статуса влияет факт наличия или отсутствия беременности в анамнезе. Если беременность не наступала, такая женщина находится в ситуации постоянного и непрерывного уточнения диагноза, размышлений о своей репродуктивной и личностной состоятельности. При наличии беременности в прошлом отмечается усиление переживаний в связи с ее ненаступлением в настоящем. Пациентки с бесплодием склонны винить медицинское сообщество в некомпетент-

ности, зачастую полностью подчиняя свою жизнь идее забеременеть, которая со временем приобретает навязчивый характер, вплоть до одержимости. Такие пациентки способны кардинально изменить свой образ жизни, отказавшись от употребления различных продуктов, изнуряя себя физическими упражнениями, специальными диетами, придерживаясь особого графика сна [23].

Одним из важных факторов, способствующих формированию бесплодия, являются личностные характеристики женщины, их влияние на состояние психического и репродуктивного здоровья. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о двукратном преобладании у женщин по сравнению с мужчинами депрессивных и тревожных расстройств, объясняются личностными особенностями женщин: склонностью в ситуации повышенной фрустрирующей стрессовой нагрузки к аутоагрессии, повышенной ответственностью за неблагоприятный исход в определенных жизненных ситуациях, яркой вовлеченностью в заботу о членах своей семьи, пренебрежением собственным здоровьем, двойной социальной нагрузкой, которая включает в себя наряду с семейными и родительскими обязанностями стремление к профессиональному признанию [24]. Женщинам также присущи срывы адаптационных механизмов в стрессовых ситуациях и интрапунитивные реакции. Личностный профиль бесплодных женщин отличается высокими уровнями вины, подозрительности и враждебности [25].

А.В. Васильева [12] отмечает присущее женщине сочетание гендерной специфики и личностных особенностей, таких как категоричность, стеничность, добросовестность, стремление к контролю за происходящим, ориентация на высокие достижения при одновременном игнорировании биологических границ переносимости нагрузок. При обследовании с помощью Миннесотского многофакторного личностного опросника (The Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) был представлен психологический профиль женщин репродуктивного возраста с бесплодием, включающий эмоциональную неустойчивость, конфликтность, тревожность, инфантильность, зависимость, нестабильную самооценку и склонность к депрессивным реакциям [26].

Психическое здоровье женщины при наличии у нее гинекологических проблем находится в прямой связи с состоянием гипоталамо-гипофизарно-овариальной регуляции. Она, в свою очередь, может быть ответственна как за становление у женщин психических расстройств в случае нарушения репродуктивной функции, так и за обусловленные стрессовыми факторами нарушения гормонального фона [27–29].

Индукцированная стрессом перестройка нервной, иммунной, эндокринной систем женского организма оказывает существенное влияние на гомеостаз психопатологических проявлений, особым образом затрагивая репродуктивную систему. Подобная подверженность внешним и внутренним циклическим изменениям, многогранность клинических проявлений обуславливают трудность изучения у женщин с гинекологической патологией психических расстройств. Сниженная резистентность женского организма вследствие гинекологической патологии делает его восприимчивым к минимальным стрессовым воздействиям. Длительное гинекологическое заболевание значительным образом изменяет социальную адаптацию и уровень психиче-

ского функционирования женщины, достигающего в ряде случаев диагностируемого психического расстройства. В то же время степень тяжести гинекологического заболевания, склонность к хронизации и обострениям, сопутствующие осложнения определяются состоянием психического благополучия пациенток, их личностными особенностями и наличием лично значимых стрессоров [4].

Культурные и социально-психологические факторы женского бесплодия

Бесплодие признается одним из мощнейших стрессовых факторов ввиду особого отношения общества к такой женщине, ее роли в нем и вопросу деторождения [30]. Невозможность родить ребенка выступает одной из крайне значимых психотравмирующих ситуаций для супружеской пары из-за преобладания в современном обществе особых установок, постулирующих пронатализм — обязательное родительство. Н.Н. Петрова и соавт. [21] указывают на особые полоролевые ожидания именно от женщины, включающие реализацию ею репродуктивной функции, женственность и материнские качества, любовь к детям. В современном обществе господствуют негативные стереотипы оценки женского бесплодия, отождествляющие его с социальными и психическим неблагополучием. Соответственно, при наличии проблем в сфере репродуктивного здоровья описанные «пронатальные ценности» фрустрируют женщину, вызывая снижение самооценки и чувства уверенности в себе. Исследователи предлагают рассматривать психоэмоциональные расстройства у таких женщин в качестве патогенетического звена бесплодия, а также считать их следствием суммирования соматических (с анализом гинекологического статуса) и психологических характеристик [21].

Дополнительное психологическое давление на бесплодные пары оказывают негативные стереотипы общества, выражающиеся в пренебрежении, неприятии и даже презрении со стороны окружающих, включая близких родственников [31]. Необходимые диагностические процедуры и лечебные мероприятия также повышают уровень психологической напряженности каждого из супругов. Переживания обоих супругов часто приводят к нарушению семейного климата (межперсональных отношений, эмоциональному напряжению, сексуальным расстройствам) и в итоге — к разводу в 70% случаев [4]. Описан так называемый «зубчатый механизм», когда один из трех ведущих дестабилизирующих взаимозаменяемых факторов (уровень качества жизни, определяемый в контексте конкретной культуры, сам факт бесплодия у женщины, а также дистресс) выходит на первый план и потенцирует действие остальных [32–34].

Любопытно, что влияние социальных факторов на ситуацию с бесплодием во многом зависит от страны, культуры и религии. Изучение психического здоровья бесплодных мусульманок выявило некоторые культурные факторы, обусловленные подчиненным положением женщин и влияющие на распространенность, клиническую картину, особенности терапии, поведенческие стратегии, социальные последствия. Было установлено, что страдающие бесплодием мусульманки наиболее подвержены депрессивным, соматоформным, тревожным расстройствам, более часто имеют нарушения пищевого поведения и суицидальные тенденции [35]. Обследование 120 кувейтских бесплодных женщин с помощью арабской версии госпитальной шкалы тревоги и депрессии

(Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) обнаружило у них высокое психическое напряжение, клинически выраженные уровни тревоги и депрессии, идеи самообвинения, суицидальные мысли. Часть женщин не имели образования и объясняли свое бесплодие вмешательством демонов, злых духов, потусторонних сил, возмездием Бога за их греховность. Такие женщины прибегали к услугам хилеров, целителей и становились глубоко богобоязненными [36]. Несмотря на существование научных представлений о причинах бесплодия, по-прежнему в нем винят в первую очередь женщин, что обуславливает их стигматизацию, социальную изоляцию и случаи домашнего насилия [37]. Так, 50% турецких женщин независимо от вида бесплодия называли его «самым сложным опытом в их жизни» [38].

Фертильность имеет большое значение для сексуальной и психологической атмосферы в семье, тогда как бесплодие может привести к серьезным психическим расстройствам, нарушению социальной адаптации, включая неудовлетворенность браком и качеством жизни. Бесплодные женщины сталкиваются с резкой стигматизацией, испытывают страх, стыд, негативное влияние на них оказывают также медицинские осложнения и социальные последствия бесплодия. Ввиду бесплодия обостряются внутриличностные конфликты каждого из потенциальных родителей, страдает сфера межличностных взаимоотношений, что отражается на нормальном функционировании семьи. В сочетании с социальным и родительским давлением, направленным на сохранение продолжения рода, бесплодие может привести к серьезным психическим расстройствам [39–41].

Несмотря на широкую распространенность бесплодия, большинство страдающих им женщин не делятся своей историей с семьей или друзьями, что увеличивает их психологическую уязвимость. Неспособность к естественному зачатию порождает стыд, низкую самооценку, что крайне негативно отражается на качестве жизни таких пациенток.

Бесплодные женщины страдают от таких психосоциальных проблем, как давление родственников, отсутствие социальной поддержки, социальная изоляция, негативные самооценка и видение перспективы собственного будущего [4].

Проблема диагностики психических расстройств у женщин с бесплодием

Несмотря на интерес врачей различных специальностей к психологии, психопатологии и психотерапии, а также интеграцию психиатрии в общую медицину, «лечение бесплодия в основном осуществляется гинекологами с использованием биологических методов» без участия специалистов по психическому здоровью [42, 43].

Американское общество репродуктивной медицины и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии до недавнего времени считали, что нет формальных оснований для психологического консультирования женщин с бесплодием. Однако ценность такого консультирования неоспорима, поскольку психологическая коррекция способствует снижению уровня тревоги и депрессии и может приводить к более высокому проценту положительных исходов при использовании технологий вспомогательной репродукции [44]. Напротив, в немецкой психиатрической литературе бесплодие определяют как «бипсихосоциальный кризис», а психологическое консультирование по вопросам нарушений репродуктивного здоровья является

неотъемлемым звеном мультидисциплинарного подхода к терапии данной патологии [45].

Р.Ф. Насырова и соавт. [3] отмечают, что более чем у 49% пациенток с патологией репродуктивной системы обнаруживается коморбидность донозологических и пограничных психических расстройств. Подобное положение диктует необходимость междисциплинарного подхода к терапии данной категории больных. Наиболее универсальным, простым и доступным методом в условиях гинекологических отделений, женских консультаций является ранняя верификация у женщин с нарушением репродукции актуальных экстранозологических форм и непсихотических психических расстройств путем скринингового психопатологического обследования. В случае распознавания гинекологами у своих пациенток подобных психических состояний рекомендуется направлять их на консультацию к психиатру.

Морально-этические и психологические проблемы, связанные с применением вспомогательных репродуктивных технологий

На фоне растущего уровня бесплодия в мире наблюдается быстрый прогресс в области репродуктивной медицины, наиболее успешными и распространёнными методами которой в большинстве стран являются вспомогательные репродуктивные технологии. К ним относятся «все методы лечения и процедуры, которые включают в себя манипуляции *in vitro* с человеческими ооцитами, спермой и эмбрионами с целью добиться наступления беременности» [46].

Метод вспомогательных репродуктивных технологий предполагает проведение ежедневных инъекций для стимуляции овуляции, вагинального УЗИ, болезненных манипуляций, связанных с аспирацией ооцитов, что само по себе как психически, так и физически тяжело переносится пациентками [47].

Другая сторона обсуждаемой проблемы — это вопросы морали, этики и права, с которыми сталкиваются и профессиональные сообщества, и сама женщина [48]. Зачастую она может быть морально не готова к утилизации «лишних» эмбрионов, а также к многоплодной беременности после оплодотворения *in vitro* и испытывать опасения, связанные с возможными заболеваниями при использовании донорских гамет [49].

По данным Ж.Р. Гардановой и соавт. [50], бесплодные женщины, которые подвергаются экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), страдают пограничными психическими расстройствами, преимущественно невротическими (тревожными, конверсионными, нарушениями адаптации) и соматоформными расстройствами, частота которых достигает 52%. Таким больным на этапе подготовки к процеду-

ре ЭКО показан психодиагностический скрининг, направленный на исключение эндогенных и верификацию пограничных психических расстройств, коррекцию имеющихся нарушений, которая должна проводиться до и в процессе терапии. Такая психокоррекционная работа позволяет уменьшить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики, а также существенно повысить успешность ЭКО — с 29,8 до 42,1%.

Китайские исследователи, изучавшие гендерные различия проблемы бесплодия, установили, что женщины по сравнению с мужчинами расценивают бесплодие более негативно. Для них характерны более низкий уровень идентичности, самооценки и соматического здоровья, а также такие психопатологические проявления, как депрессия, стрессовые и тревожные расстройства, стигматизация и стыд [51].

Репродуктологи рассматривают использование вспомогательных репродуктивных технологий исключительно в положительном свете наступления беременности и, как правило, игнорируют потенциально негативные психические последствия, связанные с неудачными попытками ЭКО [52]. Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий открывают реальную перспективу родительства для многих страдающих бесплодием женщин, однако в случае неудачи возникают высокий уровень стресса, чувство разочарования, бессилия, вины, увеличивается частота психических расстройств.

Заключение

Таким образом, анализ работ, посвященных взаимосвязи и взаимовлиянию психического и репродуктивного здоровья у женщин, показывает, что эти механизмы раскрыты далеко не в полной мере. Не только психологические проблемы, эмоциональный стресс и психическая патология могут быть причиной бесплодия, но и само бесплодие, неопределённый репродуктивный статус женщины и связанные с этим психосоциальные, семейные, культурные влияния способствуют возникновению психологической дезадаптации, личностных реакций, а также клинически выраженных психических расстройств. Современные репродуктивные технологии, с одной стороны, демонстрируют бесспорные достижения, а с другой — создают множество морально-этических и психологических проблем. Несмотря на очевидную необходимость изучения этих вопросов, до сих пор далеко не всех пациенток, нуждающихся в психологической и психиатрической помощи, направляют на консультацию к психиатрам. Такое консультирование, несомненно, способствовало бы более эффективной профилактике и лечению бесплодия, в том числе с применением современных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тювина НА, Николаевская АО. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):117-24. [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders in women. Communication 1. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):117-24. (In Russ.)].

doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124
2. Тювина НА, Воронина ЕО, Балабанова ВВ, Гончарова ЕМ. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):45-51. [Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. The relationship and interaction of menstrual

and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):45-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
3. Насырова РФ, Сотникова ЛС, Савиных ЕН. Психическое здоровье и качество жизни женщин с олигоменореей. Сибирский медицинский журнал. 2011;(1):102-5.

- [Nasyrova RF, Sotnikova LS, Savinykh EN. Mental health and quality of life of women with oligomenorrhea. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(1):102-5. (In Russ.)].
4. Стеняева НН, Хритинин ДФ, Чаусов АА, Григорьев ВЮ. Психосоматические и сексуальные расстройства у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):86-93. [Stenyayeva NN, Khritinin DF, Chausov AA, Grigor'ev VYu. Psychosomatic and sexual disorders in women with infertility in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(4):86-93. (In Russ.)].
5. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, et al. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 2008 Sep; 23(9):2056-63. doi: 10.1093/humrep/den154. Epub 2008 Jun 25.
6. Poddar S, Sanyal N, Mukherjee U. Psychological profile of women with infertility: A comparative study. *Ind Psychiatry J*. 2014 Jul-Dec;23(2):117-26. doi: 10.4103/0972-6748.151682.
7. Stanhiser J. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Sep;45(3):563-574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006.
8. Калинина ЕА, Сыркашева АГ, Долгушина НВ. «Отсроченное материнство»: современные возможности сохранения репродуктивного потенциала. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):56-61. [Kalinina EA, Syrkasheva AG, Dolgushina NV. «Delayed motherhood»: modern possibilities for preserving reproductive potential. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(1):56-61. (In Russ.)].
9. Оконишникова ЕВ, Есаулов ВИ, Коркина МВ. Пограничные психические нарушения и лечебно-реабилитационная тактика при первичном бесплодии. *Вестник РУДН*. 2001;(1):43-5. [Okonishnikova EV, Esaulov VI, Korkina MV. Borderline mental disorders and treatment and rehabilitation tactics for primary infertility. *Vestnik RUDN*. 2001;(1):43-5. (In Russ.)].
10. Бобров АЕ. Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;(1):98-103. [Bobrov AE. The problem of psychosomatic relations and some methodological issues of psychopathology. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2017;(1):98-103. (In Russ.)].
11. Reardon DC. The abortion and mental health controversy: A comprehensive literature review of common ground agreements, disagreements, actionable recommendations, and research opportunities. *SAGE Open Med*. 2018 Oct 29;6:2050312118807624. doi: 10.1177/2050312118807624. eCollection 2018.
12. Васильева АВ. Проблемы женского психического здоровья - междисциплинарный ракурс. *Русский медицинский журнал*. 2018;(2):51-6. [Vasil'eva AV. Women's mental health issues-an interdisciplinary perspective. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;(2):51-6. (In Russ.)].
13. Peterson BD, Almeida V, Mesquita-GuimarLes 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.
14. Chen S, Stukalina Y, Reut BK, et al. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30;240:53-59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003. Epub 2016 Apr 8.
15. Holley SR, Pasch LA, Bleil ME, et al. Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1332-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.018. Epub 2015 Mar 18.
16. Sejbaek CS, Hageman I, Pinborg A, et al. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42 880 women treated with ART. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):1100-9. doi: 10.1093/humrep/des442. Epub 2013 Jan 8.
17. Shani C, Yelena S, Reut BK, et al. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30;240:53-59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003. Epub 2016 Apr 8.
18. Kjaer TK, Jensen A, Dalton SO, et al. Suicide in Danish women evaluated for fertility problems. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2401-7. doi: 10.1093/humrep/der188. Epub 2011 Jun 13.
19. Rooney KL. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-47.
20. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - A clinician's perspective. *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):641-50.
21. Петрова НН, Подольхов ЕН, Гзгзян АМ, Ниаури ДА. Психические расстройства и личностно-психологические особенности у женщин с бесплодием при лечении ЭКО. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2013;(2):42-9. [Petrova NN, Podol'khov EN, Gzgzyan AM, Niauri DA. Mental disorders and personality-psychological features in women with infertility in IVF treatment. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2013;(2):42-9. (In Russ.)].
22. Деметьева НО, Бочаров ВВ. Психологические аспекты исследования бесплодия «неясной этиологии». *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010;12(1):131-8. [Dement'eva NO, Bocharov VV. Psychological aspects of "unclear etiology" infertility research. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2010;12(1):131-8. (In Russ.)].
23. Karimzadeh M, Salsabili N, Akbari Asbagh F, et al. Psychological disorders among Iranian infertile couples undergoing assisted reproductive technology (ART). *Iran J Public Health*. 2017 Mar;46(3):333-341.
24. Мартынихин ИА. Эпидемиология, особенности и специфические факторы риска расстройств депрессивного и тревожного спектра у женщин. *Женское психическое здоровье. От истерии к гендерно-сенситивному подходу*. Санкт-Петербург: АЛЕФ-Пресс; 2018. 304 с. [Martynikhin IA. *Epidemiologiya, osobennosti i spetsificheskie faktory riska rasstroistv depressivnogo i trevozhnogo spektra u zhenshchin. Zhenskoe psikhicheskoe zdorov'e. Ot isterii k genderno-sensitivnomu podkhodu* [Epidemiology, features and specific risk factors for depressive and anxiety spectrum disorders in women. Women's mental health. From hysteria to gender-sensitive approach]. Saint-Petersburg: Alef-Press; 2018. 304 p.]
25. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ*. 2000; 78(4):413-26.
26. Посохина ВВ, Себер ВО, Губарева ЛИ, Анфиногенова ОИ. Особенности личности женщин репродуктивного возраста и их связь с бесплодием в условиях современной окружающей среды. В сборнике: *Экология: рациональное природопользование и безопасность жизнедеятельности*. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, с международным участием. Адыгейский государственный университет; 2017. С. 73-5. [Posokhina VV, Seber VO, Gubareva LI, Anfinogenova OI. Features of the personality of women of reproductive age and their relationship with infertility in the modern environment. In: *Ekologiya: ratsional'noe prirodoopol'zovanie i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti. Sbornik materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, s mezhdunarodnym uchastiem* [Ecology: rational nature management and life safety. Collection of materials of the all-Russian scientific and practical conference with international participation]. Aдыгейский gosudarstvennyi universitet; 2017. P. 73-5.]
27. Мазо ГЭ, Горобец ЛН. Предменструальный синдром: взгляд психиатра. *Психические расстройства в общей медицине*. 2017;(3-4):31-6. [Mazo GE, Gorobets LN. Premenstrual syndrome: a psychiatrist's view. *Psikhicheskoe rasstroistva v obshchei meditsine*. 2017;(3-4):31-6. (In Russ.)].
28. Незнанов НГ, Мазо ГЭ, Кибитов АО, редакторы. *Депрессия и риск развития соматических заболеваний*. Москва: Медицинская книга; 2018. 248 с. [Neznanov NG, Mazo GE, Kibitov AO, editors. *Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevanii* [Depression and risk of developing somatic diseases]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2018. 248 p.]
29. Исупова ОГ. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности. *Демографическое обозрение*. 2017;4(1):35-64. [Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Demograficheskoe*

- obozrenie. 2017;4(1):35-64. (In Russ.)].
30. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, et al. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2010 Jun; 31(2):101-10. doi: 10.3109/0167482X.2010.481337.
31. Наку ЕА, Ковас ЮВ, Бохан ТГ и др. Факторы негативных психоэмоциональных состояний женщин, проходящих лечение бесплодия по программе ЭКО. Сибирский психологический журнал. 2017;63:118-36. [Naku EA, Kovas YuV, Bokhan TG, et al. Factors of negative psycho-emotional States of women undergoing infertility treatment under the IVF program. *Sibirskii psikhologicheskii zhurnal*. 2017;63:118-36. (In Russ.)].
32. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, et al. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple based prospective cohort study—the LIFE study. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1067-75. doi: 10.1093/humrep/deu032. Epub 2014 Mar 23.
33. Luk BH, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(6):610-25. doi: 10.1080/0092623X.2014.958789. Epub 2014 Oct 30.
34. Jisha PR, Thomas I. Quality of life and infertility: influence of gender, years of marital life, resilience, and anxiety. *Psychol Stud*. 2016; 61:159-69.
35. Douki S, Zineb SB, Nacef F, Halbreich U. Women's mental health in the Muslim world: cultural, religious, and social issues. *J Affect Disord*. 2007 Sep;102(1-3):177-89. Epub 2007 Feb 8.
36. Fido A, Zahid MA. Coping with infertility among Kuwaiti women: cultural perspectives. *Int J Soc Psychiatry*. 2004 Dec;50(4):294-300.
37. Matsubayashi H, Sese S, Lee JS, et al. Biochemical characterization of the Drosophila wingless signaling pathway based on interference. *Mol Cell Biol*. 2004 Mar;24(5):2012-24.
38. Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD, Dokras A. Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with well-defined unexplained infertility? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Sep; 100(3):704-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.038. Epub 2013 Jun 15.
39. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Abedinia N, et al. A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. *BMC Womens Health*. 2004 Nov 6;4(1):9.
40. Umezulike AC, Efetie ER. The psychological trauma of infertility in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Feb;84(2):178-80.
41. Farzadi L, Ghasemzadeh A. Two main independent predictors of depression among infertile women: an Asian experience. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008 Jun;47(2):163-7. doi: 10.1016/S1028-4559(08)60074-1.
42. Сгибов ВН, Кочерганов ПН. Интегративная психотерапия пограничных психических расстройств у женщин, страдающих бесплодием. Психотерапия. 2008;(8):39-42. [Sgibov VN, Kocherganov PN. Integrative psychotherapy of borderline mental disorders in women suffering from infertility. *Psikhoterapiya*. 2008;(8):39-42. (In Russ.)].
43. Нечаева МА. Классификация и психологическая диагностика отношения к беременности. Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2011;(17):33-8. [Nechaeva MA. Classification and psychological diagnostics of attitudes to pregnancy. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;(17):33-8. (In Russ.)].
44. Rooney K L. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-47.
45. Van den Broeck U, Emery M, Wischmann T, Thorn P. Counselling in infertility: Individual, couple and group interventions. *Patient Educ Couns*. 2010 Dec;81(3):422-8. doi: 10.1016/j.pcc.2010.10.009. Epub 2010 Nov 13.
46. ICMART and WHO Revised Glossary on ART Terminology. 2009
47. 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. eCollection 2016.
48. Apte M, Gibson SH, Blanchette-Porter M, Stern JE. Disposition of Frozen Embryos: One Program's Experience with Contacting Patients about Embryos in Storage. *Reprod Med Genet*. 2015;3:3. doi:10.4172/2375-4508.1000157
49. Milazzo A, Mnatzaganian G, Elshaug AG, et al. Depression and Anxiety Outcomes Associated with Failed Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11): e0165805. doi: 10.1371/journal.pone.0165805. eCollection 2016.
50. Гарданова ЖР, Калина СА, Есаулов ВИ, Силин СС. Психологическая диагностика тревожно-депрессивных состояний женщин старшего репродуктивного возраста в программе экстракорпорального оплодотворения. Theoretical & Applied Science. 2018;(12): 306-11. [Gardanova ZhR, Kalina SA, Esaulov VI, Silin SS. Psychological diagnostics of anxiety-depressive States of older women of reproductive age in the in vitro fertilization program. *Theoretical & Applied Science*. 2018;(12):306-11. (In Russ.)].
51. Rauchfuss M, Beyer R, Bergner A, Klapp BF. Pregnancy after early pregnancy loss: A prospective study of anxiety, depressive symptomatology and coping. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2008 Jun;29(2):105-13.
52. Hodgetts K, Elshaug AG, Hiller JE. What counts and how to count it: physicians' constructions of evidence in a disinvestment context. *Soc Sci Med*. 2012 Dec;75(12):2191-9. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.08.016. Epub 2012 Aug 27.

Поступила 24.01.2020

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.

Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Минобрнауки России, Москва, Россия
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Острая боль, особенно скелетно-мышечная и послеоперационная, является широко распространенной патологией, сопряженной с ухудшением качества жизни пациентов, временной нетрудоспособностью, склонностью к рецидивированию, а в ряде случаев и к хроническому течению, поэтому ее своевременное и адекватное лечение важно, в том числе с точки зрения профилактики серьезных медицинских, социальных и экономических последствий.

При скелетно-мышечной боли в качестве средств первого выбора в современных рекомендациях рассматриваются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Базовым компонентом лечения дорсалгий также являются миорелаксанты центрального действия и их комбинации с НПВП. Однако доказательная база имеется лишь для отдельных миорелаксантов, в частности для орфенадрин. Включение НПВП в состав мультимодальной послеоперационной анальгезии значительно уменьшает потребность в опиоидах, снижает риск развития нежелательных реакций последних и повышает удовлетворенность пациентов качеством обезболивания. Целесообразно использование в составе мультимодальной анальгезии и центральных миорелаксантов, обладающих анальгезирующими свойствами, например тизанидина и орфенадрин.

В статье обсуждаются фармакологические свойства фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (Неодолпасе®), ее преимущества перед монотерапией отдельными ингредиентами и результаты клинических исследований данной комбинации при болевых спинальных синдромах и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острая боль; скелетно-мышечная боль; послеоперационная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; центральные миорелаксанты; диклофенак; орфенадрин; фиксированная комбинация.

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов; sergey.k.zyryanov@gmail.com

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин в лечении острых болевых синдромов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):100-104.

The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.

*Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia,
 Moscow, Russia
 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198*

Acute pain, especially musculoskeletal and postoperative pain, is widespread pathology associated with quality of life deterioration, temporary disability, a tendency to relapse, and, in some cases, chronicity, so the timely and adequate treatment of this condition is important, including from the point of view of the prevention of serious medical, social, and economic consequences.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered as first choices in modern guidelines for the treatment of musculoskeletal pain. Centrally acting muscle relaxants and their combinations with NSAIDs are also the basic component of dorsalgia treatment. However, the evidence base is available only for individual muscle relaxants, for orphenadrine in particular. The incorporation of NSAIDs as part of multimodal postoperative analgesia considerably reduces the need for opioids, lowers the risk of developing adverse reactions of the latter, and enhances patient satisfaction with the quality of pain relief. Centrally acting muscle relaxants having analgesic properties, for example tizanidine and orphenadrine, would be appropriate for use as part of multimodal analgesia.

The paper discusses the pharmacological properties of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine (Neodolpasse®), its advantages over monotherapy with individual ingredients, and the results of clinical trials of this combination in spinal pain syndromes and in the postoperative period.

Keywords: acute pain; musculoskeletal pain; postoperative pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; centrally acting muscle relaxants; diclofenac; orphenadrine; fixed combination.

Contact: Sergey Kensarinovich Zyryanov; sergey.k.zyryanov@gmail.com

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. The fixed combination of diclofenac and orphenadrine in the treatment of acute pain syndromes. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):100-104.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-100-104

Боль остается важной медицинской и социальной проблемой. Только в пяти европейских странах около 49 млн человек страдают болевыми синдромами, а 11,2 млн испытывают сильную боль, ухудшающую качество жизни, снижающую работоспособность и ассоциирующуюся со значительными расходами системы здравоохранения [1]. Острая боль отмечается примерно в 2 раза чаще, чем хроническая [2]. К числу лидирующих видов боли относятся скелетно-мышечная и послеоперационная [2–4].

Боль в нижней части спины находится на 6-м месте среди основных причин глобального бремени заболевания, а по показателю «годы жизни, прожитые с инвалидностью», занимает 1-е место среди 291 патологии [5, 6], обуславливая 75–85% дней общей нетрудоспособности [7]. У пациентов с острой болью в нижней части спины, не восстановившихся в течение 3 мес, наблюдается тенденция к ее хроническому течению и рецидивированию [8, 9].

Послеоперационная боль развивается приблизительно у 80% пациентов [10] и приводит к многочисленным неблагоприятным исходам, включая легочные осложнения, послеоперационную когнитивную дисфункцию, увеличение сроков госпитализации, повторные госпитализации и хронизацию боли [11, 12]. При этом эффективный контроль боли в остром периоде не только повышает комфорт и мобильность пациента, уменьшает продолжительность госпитализации, но и снижает риск развития хронической боли [13, 14].

Современные рекомендации по фармакотерапии острой скелетно-мышечной боли

В качестве препарата выбора для стартовой терапии скелетно-мышечной боли долгое время рассматривался парацетамол, однако в последние годы эта рекомендация была пересмотрена, так как показано, что при острой боли в спине парацетамол в дозе 4 г/сут в течение 1–12 нед не превосходит по эффективности плацебо [15, 16], а его преимущества перед нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с точки зрения безопасности в этой дозе практически утрачиваются [17].

В качестве препаратов выбора в современных рекомендациях указаны НПВП [16, 18, 19]. Эффективность НПВП одинакова у пациентов с болью в шее или в нижней части спины (как с радикулопатией, так и без нее) и сопоставима с таковой миорелаксантов [20]. НПВП уменьшают не только скелетно-мышечную боль, но и связанную с ней инвалидизацию [21].

Плацебо-контролируемых исследований опиоидных анальгетиков при острой боли в нижней части спины не проводилось, поэтому их эффективность при данном состоянии не доказана [22]. Опиоидный кризис, разразившийся в последние годы в США, показал, что негативные последствия применения препаратов этой группы с точки зрения риска возникновения нежелательных реакций (НР), в том числе с летальными исходами, и потенциала развития зависимости существенно выше, чем предполагали ранее, поэтому применения опиоидов при неонкологической боли по возможности следует избегать [23, 24]. В связи с недоказанным эффектом не рекомендуется использование антидепрессантов и антиконвульсантов [16, 18]. Напротив, миорелаксанты рассматриваются в качестве базового компонента лечения дорсалгии. В российском

консенсусе по ведению пациентов с болью в спине короткие курсы миорелаксантов рекомендованы пациентам с признаками выраженного мышечного спазма и неэффективностью монотерапии НПВП [19]. В американских рекомендациях они приведены наряду с НПВП в качестве препаратов выбора [16]. Метаанализ 5 клинических исследований показал, что небензодиазепиновые миорелаксанты позволяют существенно уменьшить время до облегчения острой боли в нижней части спины [25]. Однако эти данные нельзя экстраполировать на всю группу центральных миорелаксантов, так как достаточно убедительные доказательства имеются лишь для кариспродола, циклобензаприна, тизанидина и орфенадрина [26]. Применение комбинации миорелаксантов и НПВП при боли в спине и шее ассоциируется с более быстрым и выраженным уменьшением боли и мышечного спазма по сравнению с монотерапией ее компонентами при минимальном риске развития НР [3, 26–30].

Современные рекомендации по лечению послеоперационной боли

Методом выбора послеоперационного обезболевания в настоящее время является мультимодальная анальгезия — одновременное применение двух или более анальгетиков с разным механизмом действия, оказывающих синергический эффект [12, 31]. Назначение комбинации лекарственных средств с разным механизмом действия позволяет достичь адекватного обезболевания и снизить риск развития НР путем уменьшения доз ингредиентов и ограничения использования опиоидов [31, 32]. Включение НПВП в состав мультимодальной послеоперационной анальгезии приводит к значительному уменьшению потребности в опиоидах, снижению риска развития их НР, повышению удовлетворенности пациентов качеством обезболевания [33]. При отсутствии противопоказаний они могут быть рекомендованы всем пациентам [33, 34]. Помимо НПВП, в состав комбинированной терапии входят парацетамол, местные анестетики, габапентиноиды и другие нейромодулирующие препараты [35]. Доказательные данные разного уровня имеются для антагонистов NMDA-рецепторов, например магния сульфата для внутривенного введения [36], агонистов α_2 -рецепторов клонидина и дексмедетомидина [12], а также некоторых центральных миорелаксантов, обладающих анальгезирующими свойствами, например тизанидина и орфенадрина [37–39].

В раннем послеоперационном периоде предпочтительны инъекционные лекарственные формы обезболивающих средств, так как они оказывают быстрый эффект и не подвергаются первому проходу через печень, что позволяет точно подобрать дозу и снизить риск развития НР [40]. При этом эксперты ВОЗ и профессиональных сообществ рекомендуют отдавать предпочтение фиксированным комбинациям анальгетиков, так как они имеют сбалансированное соотношение отдельных компонентов, позволяют снизить лекарственную нагрузку на пациента, более удобны для применения, способствуют повышению приверженности терапии, а наличие инъекционных лекарственных форм позволяет предотвратить ошибки, связанные с приготовлением раствора [41–43].

Недавно в России была зарегистрирована фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина для внутри-

венного введения (Неодолпассе, раствор для инфузий*), показаниями к применению которой являются лечение постоперационного болевого синдрома, а также острого вертеброгенного болевого синдрома, корешковых и вертеброгенных болей.

Фармакологические свойства и клинические исследования комбинации диклофенака и орфенадрина при острых болевых синдромах

Диклофенак — один из самых мощных ингибиторов синтеза простагландина E₂, превосходящий в молярной концентрации другие НПВП в 3–1000 раз [44]. Он обладает дополнительными механизмами действия и вследствие уникальных фармакодинамических свойств оказывает самый сильный анальгезирующий эффект в своей группе [44–46]. Инъекционный диклофенак широко применяют для лечения острых скелетно-мышечных и постоперационных болевых синдромов, в том числе в составе мультимодальных схем обезболивания [47–49].

Орфенадрин — препарат с разнообразными фармакологическими свойствами и механизмами действия. По химической структуре и механизмам действия он близок к антигистаминному препарату дифенгидрамину [50], ненаркотическому анальгетику нефопаму [51] и местному анестетику лидокаину [52]. Орфенадрин блокирует NMDA-рецепторы [53], H₁-гистаминовые рецепторы, мускариновые рецепторы, взаимодействует с системой обратного захвата норадреналина [40, 54] и, подобно местным анестетикам, ингибирует натриевые каналы, нарушая проведение нервных импульсов [55]. В эксперименте по мощности и длительности местноанестезирующего действия он превосходил лидокаин [52]. Орфенадрин также обладает слабым седативным эффектом и снижает патологически повышенный тонус скелетной мускулатуры, не оказывая влияния на нормальный тонус и произвольные движения [26].

Сочетание фармакодинамических свойств орфенадрина с хорошим проникновением через гематоэнцефалический барьер обуславливает его терапевтический эффект при острых и хронических воспалительных и невропатических болевых синдромах, включая послеоперационную боль, боль в плече, шее, нижней части спины, радикулопатии, головную боль напряжения и др. [39, 54–57]. Это обуславливает его широкое применение. Только в США для лечения острой боли в спине его ежегодно получают более 250 тыс. пациентов отделений неотложной помощи [58].

Эффективность орфенадрина повышается в комбинации с парацетамолом или диклофенаком [39, 54, 57, 59, 60].

При совместном применении орфенадрина с диклофенаком наблюдается аддитивный анальгезирующий эффект, что подтверждается результатами целенаправленного сравнительного исследования фиксированной комбинации с монотерапией ее ингредиентами [54]. Высокая эффективность инфузий комбинации диклофенака и орфенадрина была продемонстрирована при болевых спинальных синдромах, остеоартрите, внесуставном ревматизме, остеопорозе и в послеоперационном периоде [57]. При послеоперационной боли комбинация диклофенака и орфенадрина превосходила по эффективности инъекционный парацетамол [59], трамадол [60] и пироксикам [61]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 120 пациентов, перенесших одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава и получающих контролируемую пациентом анальгезию, показано, что инфузия препарата Неодолпассе® позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках примерно на 30% при сохранении адекватной анальгезии и безопасности терапии [40]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем больных, перенесших артроскопию коленного сустава (n=119), применение Неодолпассе® приводило к снижению потребности в других анальгетиках, а также уменьшению интенсивности боли и частоты побочных эффектов по сравнению с применением пироксикама [61]. В группе Неодолпассе® даже пациенты с наиболее выраженной болью, а также получавшие анальгезию в течение более короткого времени были удовлетворены терапией.

Хорошая переносимость препарата показана в клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях. В рандомизированных исследованиях наиболее часто отмечались сухость во рту и головокружение, а также временное снижение остроты зрения и несерьезные НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [54, 56, 60, 61]. В реальной медицинской практике при 7-дневном курсе лечения НР, преимущественно со стороны ЖКТ, наблюдались у 3,1% пациентов [57]. Более 90% больных с артрозом коленного или тазобедренного сустава, прошедших 10-дневный курс лечения фиксированной комбинацией диклофенака и орфенадрина, оценивали переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую» [56].

Таким образом, фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрина (Неодолпассе®) является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения острой скелетно-мышечной и послеоперационной боли, позволяющим существенно снизить потребление опиоидных анальгетиков и повысить безопасность анальгезии.

ЛИТЕРАТУРА

- Allegri M, Clark MR, De Andres J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Feb;78(2):222–35. Epub 2011 Nov 18.
- Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr. Treating acute pain in light of the chronification of pain. *Pain Manag Nurs.* 2014 Mar;15(1):380–90. doi: 10.1016/j.pmn.2012.07.004. Epub 2012 Aug 25.
- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015 Feb;90(2):284–99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008.
- Binder A. The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash. *Eura Medicophys.* 2007 Mar;43(1):79–89.
- Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428. Epub 2014 Mar 24.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
7. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15 Suppl 2:S192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
8. Heuch I, Foss IS. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother.* 2013 Jun;59(2):127. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8.
9. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ.* 2003 Aug 9;327(7410):323. doi: 10.1136/bmj.327.7410.323
10. Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Oct;76(10):570-5. doi: 10.12968/hmed.2015.76.10.570.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012 Feb;116(2):248-73. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
12. Nimmo SM, Foo ITH, Paterson HM. The Enhanced recovery after surgery: Pain management. *J Surg Oncol.* 2017 Oct;116(5):583-591. doi: 10.1002/jso.24814.
13. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Oct;32(10):725-34. doi: 10.1097/EJA.0000000000000319.
14. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 5;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8.
15. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
16. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):480-492. doi: 10.7326/M16-2458.
17. Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x.
18. Schreijenberg M, Koes BW, Lin CC. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care – is there a need to change? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Feb;12(2):145-157. doi: 10.1080/17512433.2019.1565992.
19. Верткин АЛ, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;(2):24-32. [Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (Clinical recommendations). *Терапия.* 2018;(2):24-32. (In Russ.)].
20. Wong JJ, Cote P, Ameis A, et al. Are non-steroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J.* 2016;25(1):34-61. doi: 10.1007/s00586-015-3891-4.
21. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
22. Abdet Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
23. Vadivetu N, Kai AM, Kodumudi V, et al. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep.* 2018 Feb 23;22(3):16. doi: 10.1007/s11916-018-0670-z.
24. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):S3-S92.
25. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907.
26. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Pain Symptom Manage.* 2004 Aug;28(2):140-75. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002.
27. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
28. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician.* 2008 Aug 1;78(3):365-70.
29. Kjaer P, Kongsted A, Hartvigsen J, et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J.* 2017;26(9):2242-2257. doi: 10.1007/s00586-017-5121-8.
30. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
31. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(2):121-128. doi: 10.1055/s-0038-1676477.
32. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J.* 2019;15(1):57-65. doi: 10.1007/s11420-018-9652-2.
33. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
34. Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, et al. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg.* 2012;114(2):393-406. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823d0b45.
35. Yoo JS, Ahn J, Buvanendran A, Singh K. Multimodal analgesia in pain management after spine surgery. *J Spine Surg.* 2019;5(Suppl 2):S154-S159. doi: 10.21037/jss.2019.05.04.
36. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Perioperative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a metaanalysis. *Anaesthesia.* 2013 Jan;68(1):79-90. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x. Epub 2012 Nov 1.
37. Yazicioglu D, Caparlar C, Akkaya T, et al. Tizanidine for the management of acute postoperative pain after inguinal hernia repair: A placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(3):215-22. doi: 10.1097/EJA.0000000000000371.
38. Fry EN. Orphenadrine and postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1978 Feb;50(2):205. doi: 10.1093/bja/50.2.205-a.
39. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res.* 1991 Mar-Apr;19(2):71-87. doi:10.1177/030006059101900201.
40. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclophenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(19-20):526-34. doi: 10.1007/s10354-010-0829-7.
41. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dextropropofen and tramadol. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1165-1173. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092.
42. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, Wertheimer AI. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(10):1697-708. doi: 10.1517/14656566.4.10.1697.
43. O'Brien J, Pergolizzi J, van de Laar M, et al. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews.* 2013 Feb;2013(3):9-22. doi: 10.2147/NRR.S36876.
44. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1988 Mar;35(3):244-85. doi: 10.2165/

00003495-198835030-00004.

45. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1715-31. doi: 10.1185/03007995.2010.486301.
46. Bushuven S, Heise D, Bolbrinker J. Diclofenac update – Part I: Pharmacology and comparison with other drugs. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2014;49(10):588-98. doi: 10.1055/s-0034-1395170.
47. Howard ML, Isaacs AN, Nisly SA. Continuous Infusion Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Perioperative Pain Management. *J Pharm Pract.* 2018;31(1):66-81. doi: 10.1177/0897190016665539.
48. George NE, Gurk-Turner C, Etcheson JJ, et al. The Addition of Diclofenac to a Multimodal Pain Control Regimen Decreases Postoperative Pain and Opioid Consumption. *Surg Technol Int.* 2017 Dec 22;31:346-351.
49. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 28;8:CD012498. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.
50. Abd-Elsalam S, El-Kalla F, Ali LA, et al. Pilot study of orphenadrine as a novel treatment for muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(3):422-427. doi: 10.1177/2050640617731261.
51. Fernandez-Sanchez MT, Diaz-Trelles R,

- Groppetti A, et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids.* 2002;23(1-3):31-6. doi: 10.1007/s00726-001-0106-6.
52. Chen YW, Tzeng JI, Chen YC, et al. Intrathecal orphenadrine elicits spinal block in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2014 Nov 5;742:125-30. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.035. Epub 2014 Sep 6.
53. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, et al. Orphenadrine is an uncompetitive n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm Gen Sect.* 1995;102(3):237-46. doi: 10.1007/bf01281158.
54. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs in R&D.* 2005;6(4):189-99. doi: 10.2165/00126839-200506040-00001.
55. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, et al. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain.* 2009 Apr;142(3):225-35. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.010. Epub 2009 Feb 12.
56. Uitz E, Aglas F, Wurm A, Rainer F.

- Diclofenac/orphenadrine infusion therapy in patients with active arthrosis. *Wien Med Wochenschr.* 1998;148(7):179-82.
57. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders. *Acta Med Austriaca.* 1998;25(3):86-90.
58. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med.* 2018 Mar;71(3):348-356.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.031. Epub 2017 Oct 28.
59. Grecu I, Muresan A, Nicolau M, Grintescu I. Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(37):236-7. doi: 10.1097/00003643-200606001-00851.
60. Borsodi M, Nagy E, Darvas K. Diclofenac/orphenadrine as a combined analgesic in post-operative relief of pain. *Orv Hetil.* 2008;149(39):1847-52. doi: 10.1556/OH.2008.28419.
61. Malek J, Nedelova I, Lopourova M, et al. Diclofenac 75 mg. and 30 mg. orphenadrine (Neodolpasse) versus placebo and piroxicam in postoperative analgesia after arthroscopy. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2004;71(2):80-3.

Поступила 10.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Фрезениус Каби». 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.

Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации

Живолупов С.А.¹, Литвиненко И.В.¹, Самарцев И.Н.¹, Рашидов Н.А.¹, Кравчук А.Ю.¹, Баринов А.Н.²

¹Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии; научно-исследовательский отдел неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹94044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

Лечение болевых синдромов — одно из наиболее актуальных направлений современной медицины, имеющее высокое социальное, экономическое и индивидуальное значение. Одним из самых трудных вопросов является терапия хронической боли (ХБ). Такая терапия должна основываться на тщательном анализе причин возникновения боли. Необходимо использовать комбинации препаратов, потенцирующих обезболивающие эффекты друг друга и имеющих низкий риск осложнений. Обсуждается концепция адъювантных анальгетиков как одно из перспективных направлений лечения ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль; коанальгетики; нестероидные противовоспалительные препараты; витамины группы В; хондропротекторы; миорелаксанты.

Контакты: Сергей Анатольевич Живолупов; peroslava@yandex.ru

Для ссылки: Живолупов СА, Литвиненко ИВ, Самарцев ИН и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):105–111.

Drug therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation
Zhivolupov S.A.¹, Litvinenko I.V.¹, Samartsev I.N.¹, Rashidov N.A.¹, Kravchuk A.Yu.¹, Barinov A.N.²

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery; Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Treatment for pain syndromes is one of the most relevant areas of modern medicine, which is of high social, economic and, individual importance. One of the most difficult questions is therapy for chronic pain (CP). This therapy should be based on a thorough analysis of the causes of pain. It is necessary to use combinations of drugs that potentiate the analgesic effects of each other and have a low risk of complications. The concept of adjuvant analgesics as one of the promising areas of treatment for chronic kidney disease is discussed.

Keywords: chronic pain; co-analgesics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; vitamin B group; chondroprotectors, muscle relaxants.

Contact: Sergey Anatolyevich Zhivolupov; peroslava@yandex.ru

For reference: Zhivolupov SA, Litvinenko IV, Samartsev IN, et al. Drug therapy for chronic pain musculoskeletal pain syndromes: the concept of adjuvant analgesics and the prospect of its implementation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):105–111.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-105-111

Патогенез скелетно-мышечной боли

Боль является одним из древнейших базовых элементов системы выживания организма. Ее физиологическая функция направлена на предупреждение об опасности, повреждении целостности тканей или нарушении работы систем организма. Однако сам механизм формирования, передачи и восприятия боли часто выходит из строя, что приводит к развитию непродуктивной хронической боли (ХБ). Согласно последнему определению, ХБ — это боль, которая длится или повторяется свыше 3 мес. Проблема хронической боли настолько актуальна, что при 11-м пересмотре

Международной классификации болезней она выделена в отдельную рубрику, т. е. является «родительским кодом» и далее делится на семь наиболее распространенных клинически значимых групп [1].

В структуре нозологической принадлежности неонкологической ХБ в неврологической практике преобладает скелетно-мышечная боль (78%); 2-е место занимают дисметаболические полиневропатии (алкогольные, диабетические и др. — 10%); 3-е — моно- и мультиневропатии, вызванные инфекционными заболеваниями (постгерпетический ганглионеврит и др.) и травмами периферической нервной

системы (8%); 4-е – боль, обусловленная заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга (4%) [2].

Ведущую роль в возникновении скелетно-мышечной боли играют воспалительные механизмы (высвобождение провоспалительных веществ, например простагландинов, некоторых цитокинов, вещества P, брадикинина и др.), являющиеся основополагающей реакцией организма на повреждение тканей, что наряду с раздражением специфических рецепторов служит триггером ноцицептивного трафика (НЦТ). Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге, где, с одной стороны, возникают двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а с другой – формируются восходящие пути болевой импульсации для проекции болевого стимула в головной мозг по функционально различным системам. Участие кортикальных ассоциативных связей в ноцицептивной активации лимбической системы позволяет сознательно регулировать «эмоциональную оценку» генераторов боли и центральную сенситизацию, в то же время лобные доли, особенно префронтальная кора, ответственны за предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли. Поэтому больные, перенесшие фронтальную лоботомию, редко жалуются на сильную боль или нуждаются в болеутоляющих средствах. Указанные нейрофизиологические механизмы включаются в течение нескольких минут после повреждения тканей и могут сохраняться длительное время [3].

Однако НЦТ зависит не только от активности генераторов боли, но и от эффективности антиноцицептивной системы. Главной доктриной регуляции боли является теория «воротного контроля», предложенная R. Melzack, P.D. Wall (1965, 1980), которая заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга болевая импульсация может тормозиться или усиливаться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения. В 1998 г. R. Melzack создал нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных сетях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Деятельность антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрофизиологическими и нейрохимическими механизмами при ведущей роли опиоидной регуляции. Общее влияние антиноцицептивных механизмов на интенсивность ХБ определяется их сложной интеграцией, как синергической, так и антагонистической, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях; более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, так как действие последнего на НЦТ может быть разнонаправленным. При снижении активности антиноцицептивной системы и отсутствии адекватной медицинской помощи (сохранение патологической активности генератора боли) длительная ноцицептивная импульсация вызывает периферическую и центральную сенситизацию, приводящую к хронизации боли [4].

В связи с этим большинство болевых синдромов независимо от причины их возникновения (грыжа межпозвоночного диска, спондилоартроз и др.) имеют ряд общих клинических признаков, которые включают: усиление боли

при действии слабых раздражителей, распространение боли за пределы поврежденных тканей («болевое облако»), сохранение боли после прекращения действия раздражителя и увеличение ее интенсивности при повторяющихся раздражениях (феномен «взвинчивания»).

Главным механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением NMDA-опосредованного возбуждения.

Поэтому препараты, усиливающие ГАМКергическое торможение (габапентин) и подавляющие активность NMDA-рецепторов (кетамин), характеризуются высокой эффективностью в купировании аллодинии. Вторичная гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны генератора боли) возникает в результате центральной сенситизации из-за усиления ноцицептивного афферентного потока, и, следовательно, торможение эктопических разрядов при помощи локального введения местных анестетиков или транскраниальная магнитная стимуляция являются вполне обоснованными лечебными методиками [2, 4]. Указанные клинико-патофизиологические проявления ХБ отражают периферическую и центральную сенситизацию, основанную на перевозбуждении нейрональных сетей. Хотя центральная сенситизация поддерживается ноцицептивной афферентацией, она может стать «частично независимой» после формирования устойчивых нейрональных ассоциаций в ЦНС (маладаптивная нейропластичность) [2].

Вопросы лекарственной терапии

В настоящее время идеальной стратегии лечения боли не существует, а купирование скелетно-мышечной ХБ (клинически значимо снижение боли как минимум на 30%) нельзя сводить только к правильно спланированной противовоспалительной терапии, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных воспалительных и нейрофизиологических факторов.

Согласно обзору 15 руководств по лечению неспецифической боли в нижней части спины, используемых в разных странах, для лечения неспецифической ХБ рекомендован комплексный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные способы лечения. При этом указывается на индивидуальный подход к пациенту с обязательной оценкой рисков при назначении тех или иных методов терапии, особенно широко применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5].

Тем не менее ежедневно в мире для лечения болевых синдромов НПВП используют более 30 млн человек, причем 40% из них старше 60 лет. По данным ВОЗ, по частоте применения НПВП занимают 2-е место после антибиотиков [2]. Это объясняется их высокой эффективностью в терапии боли и доступностью (во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, НПВП относятся к безрецептурным лекарственным средствам), кроме того, большое значение имеет и недостаточная осведомленность пациентов и врачей об угрозах, связанных с бесконтрольным применением этих препаратов.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению болевых синдромов НПВП, независимо от принадлежности к той или иной группе, оказывают сопоставимое обезболивающее действие, а выбор препарата опреде-

ляется риском его побочных эффектов (ПЭ) для пациента с коморбидной патологией, среди которых наиболее значимыми являются сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные ПЭ. Так, в США ежегодно ожидается 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей вследствие жизнеугрожающих осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с приемом НПВП [6]. В Дании количество НПВП-ассоциированных язвенных поражений ЖКТ увеличилось с 39% в 1993 г. до 53% в 2002 г. [7]. В свою очередь, сердечно-сосудистые ПЭ селективных НПВП были доказаны в 10 плацебо-контролируемых исследованиях [8], метаанализе более чем 700 работ с общим количеством пациентов около 300 тыс. [9], а также в ряде эпидемиологических исследований [10].

Адъювантные анальгетики (АА)

В настоящее время очевидна необходимость развития оптимизированных стратегий лечения скелетно-мышечной ХБ, одной из них является концепция АА, которая позволит повысить безопасность терапии и уменьшить количество ятрогений [11]. Данная концепция не противоречит главной доктрине современной медицины, которая требует проведения комплексной терапии любых заболеваний. Однако выделение концепции АА в отдельный раздел доктрины терапии болевых синдромов позволит интенсифицировать научные исследования в этом направлении и преодолеть стереотипные представления о «всепогуще» НПВП применительно к лечению хронической скелетно-мышечной боли. Отличительной чертой АА, которые представля-

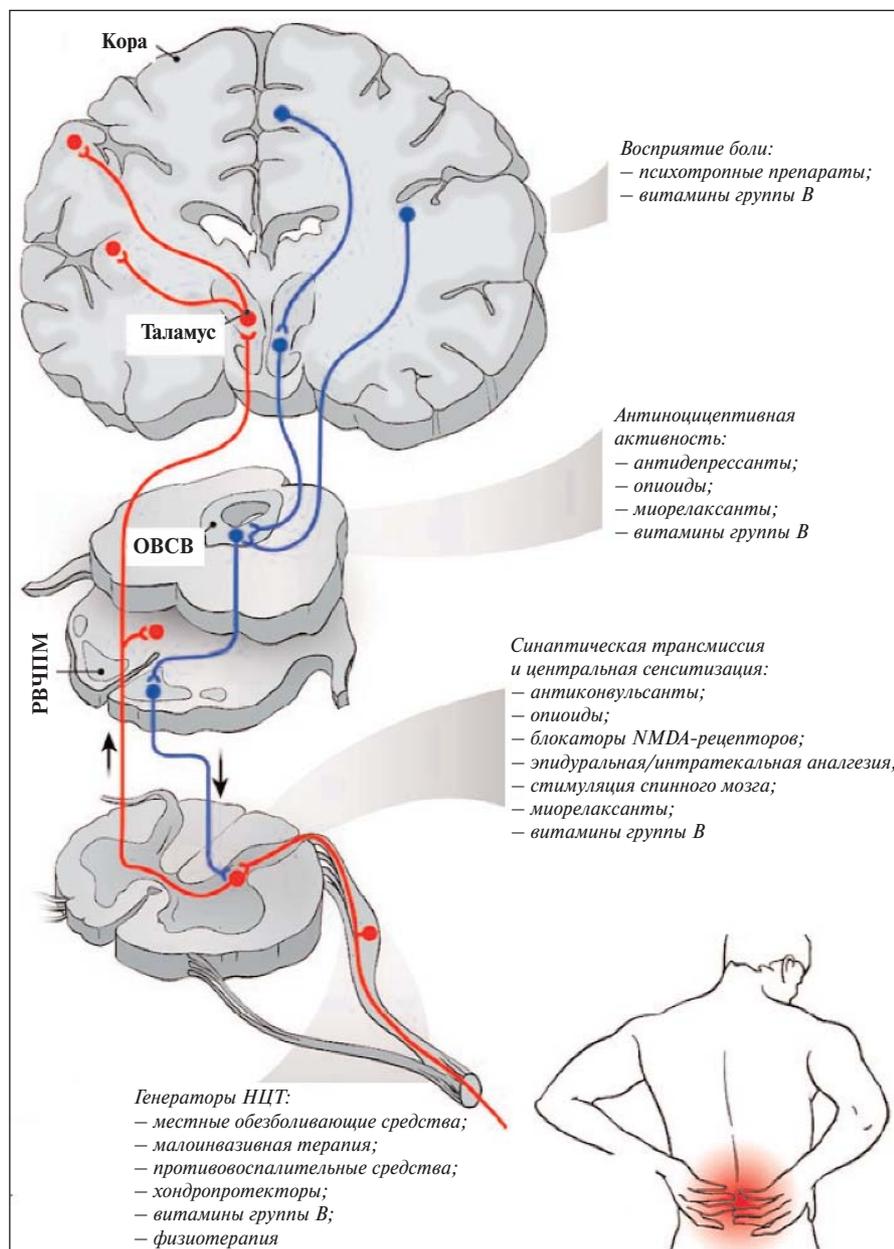
ют различные лекарственные группы, является синергизм действия с НПВП.

В зависимости от механизма действия (см. рисунок) АА условно подразделяют на:

- специфические, модулирующие определенные сегменты ноцицептивного матрикса (НЦМ): наркотические анальгетики, психотропные средства, антиконвульсанты и антидепрессанты, миорелаксанты, хондропротекторы;
- мультимодальные, воздействующие на несколько сегментов НЦМ: нейротропные витаминные комплексы (витамины группы В).

Наркотические анальгетики контролируют главным образом центральную сенситизацию, что обусловлено активацией энкефалинергической субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Некоторые наркотические анальгетики морфинного ряда (трамадол, кодеин, гидрокодон и др.) достаточно эффективны, в отличие от морфина, при приеме внутрь. К наркотическим агонистам относятся также: промедол (тримеперидин), фентанил (сентонил) и препараты группы метадона. Промедол в 2–4 раза слабее, чем морфин, по анальгезирующему действию, но вызывает существенно меньше ПЭ, действует 3–4 ч. Фентанил (дюрогезик) в 100–400 раз эффективнее морфина, но его анальгезирующее действие продолжается 20–30 мин.

Главные осложнения при применении наркотических анальгетиков – развитие толерантности (снижение эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в



Фармакологическая модуляция НЦМ. Серая линия – ноцицептивная афферентация; черная линия – антиноцицептивная импульсация. ОВСВ – околоспинальное серое вещество; РВЧПМ – ростральная вентромедиальная часть продолговатого мозга

первые дни при повторном введении препаратов, что определяет их высокую опасность. В частности, в США бесконтрольное применение наркотических анальгетиков привело к большому количеству смертельных исходов (59 тыс. человек в 2016 г.); в 2018 г. такую ситуацию признали «национальным бедствием» [12]. В России наркотические средства используются главным образом для купирования ХБ у онкологических больных; их также применяют в виде комбинированных лекарственных средств (залдиар — аналог виколина).

Психотропные препараты нередко присутствуют в комбинированной терапии ХБ, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств за счет снижения центральной сенситизации вследствие сродства к серотониновым S_2 -рецепторам. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Лучшим обезболивающим эффектом обладают левомепромазин (тизерцин), галоперидол и меньшим — аминазин (хлорпромазин). Однако данные препараты относятся к рецептурным формам, поэтому их клиническое применение ограничено.

Антидепрессанты также входят в группу АА, поскольку способны потенцировать действия НПВП за счет модуляции эндогенных опиатных пептидов и пролонгации синнаптической активности норадреналина и серотонина, кроме того, они купируют тревогу, страх и психовегетативные компоненты болевого синдрома. В клинической практике для лечения болевых синдромов чаще всего применяются ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов — неселективные и селективные. К первым относятся три- и четырехциклические антидепрессанты; основными представителями трициклических антидепрессантов являются amitриптилин, имипрамин и кломипрамин, а одним из основных представителей четырехциклических антидепрессантов является миансерин (леривон), отличающийся преимущественным действием на норадренергическую трансмиссивную систему.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, венфлаксин, сертралин, пароксетин и др. Они обладают минимальными антихолинергической и α -адренергической блокирующей активностью и ПЭ (тошнота, рвота, тревожность и беспокойство, сексуальная дисфункция, головная боль, возбуждение), однако могут ухудшить подвижность пациента и способность выполнять упражнения, предписанные в рамках реабилитационных программ.

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, карбамазепин), достигается за счет торможения эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижения периферической и центральной сенситизации. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической полиневропатией, фантомно-болевым синдромом. В клинической практике для лечения болевых синдромов используются антиконвульсанты трех классов:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМКергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, прегабалин);

— препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин). Однако у препаратов данной группы есть существенные ограничения: они являются рецептурными формами и используются по методу титрования, что иногда приводит к необходимости назначать большие дозы, вызывающие выраженные ПЭ.

Включение в комплексную терапию болевого синдрома миорелаксантов центрального действия, механизм действия которых связывают с блокадой натриевых каналов, ускоряет выздоровление и уменьшает длительность пребывания на больничном листе. В частности, толперизон (мидокалм) способен подавлять моно- и полисинаптические ноцицептивные рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать гиперимпульсацию в ретикулярной формации; причем подавление моносинаптической передачи в спинном мозге связано не только с ингибированием потенциалов действия посредством прямого торможения потенциалзависимых натриевых каналов (лидокаиноподобный эффект), но и со снижением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов из центральных участков афферентных волокон [13].

Однако клиническое использование указанных препаратов ограничено из-за их ПЭ (седация, тошнота, запор, головокружение, угнетение дыхания, зависимость и злоупотребление, гепатоксичность и множественное лекарственное взаимодействие) [14].

Нейротропные витамины (НТВ)

В отличие от описанных выше препаратов, обладающих «сегментарным» влиянием на ЦМ, НТВ (оригинальная лекарственная форма — Мильгамма, состоящая в таблетированной форме из бенфотиамин и пиридоксин гидрохлорида по 100 мг, а в инъекционной форме — из тиамин гидрохлорида, пиридоксин гидрохлорида по 100 мг, цианкобаламина 1 мг, лидокаина гидрохлорида 20 мг) оказывают мультимодальное действие. Анальгетические эффекты тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆) и цианкобаламина (витамин В₁₂) впервые описаны около 30 лет назад как при самостоятельном применении, так и в комбинации с НПВП (в частности, с диклофенаком) при боли в спине. Анальгетический эффект НТВ объясняется их мультимодальным действием, включающим противовоспалительный и антиоксидантный эффект вследствие активации аденозиновых рецепторов и модуляции потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокады пуринергических рецепторов P2X (витамин В₆), а также ГАМКергического и серотонинергического эффектов (витамин В₁₂ и В₆) [15].

Последние данные указывают на то, что усиление антиноцицептивного действия морфина витаминами группы В можно объяснить внутриклеточными путями, связанными с устойчивостью к морфину (p-NR1 and p-PKC), и иммуномодулирующими эффектами в спинном мозге (IBA1 and IL-1b) [16]. Противовоспалительное влияние витаминов группы В наиболее изучено в экспериментальных исследованиях на животных (механическая аллодиния и невропатическая боль) [17].

Клинические исследования анальгетической эффективности витаминов группы В проводились начиная с 80-х годов прошлого столетия. Согласно результатам метаанализа, комплексная терапия боли в нижней части спины, включающая диклофенак и НТВ, уменьшает продолжительность применения НПВП по сравнению с монотерапией дикло-

фенаком: необходимое число больных, которых нужно пролечить для достижения положительного эффекта (number needed to treat, NNT), составило только 6; а суммарная доза диклофенака уменьшилась примерно на 50%. В метаанализе не выявлена значительная разница в ПЭ — общих или со стороны ЖКТ. В целом очевидно, что НТВ имеют более благоприятный профиль безопасности [12].

В данный метаанализ включены исследования, в которых сообщается, что комбинированная терапия боли с применением НТВ у пациентов после тонзиллэктомии приводит к снижению требуемой дозы диклофенака в среднем на 50 мг/сут ($p < 0,00001$) [11, 18]. Значительное уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) было обнаружено в двух исследованиях у пациентов с переломами нижних конечностей и выраженным остеоартритом [19, 20]: в группе больных, у которых в комплексной терапии применяли НТВ, показатель боли по ВАШ был на два пункта ниже, чем в группе больных, у которых использовался только диклофенак.

При этом доза диклофенака варьировалась от 75 до 150 мг/сут, а доза витаминов В₁ и В₆ — от 100 до 300 мг/сут. В то же время доза витамина В₁₂ составляла от 0,75 [21, 22] до 2 [23] мг/сут, при этом отмечалось выраженное снижение уровня боли. Эти результаты согласуются с данными, полученными при наблюдении больных с выраженным остеоартритом коленного сустава [20] и больных после хирургического лечения переломов нижних конечностей, у которых цианкобаламин применялся в дозе 2 мг/сут и выше [19]. Причем ранее в рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность внутримышечного введения витамина В₁₂ в качестве монотерапии у пациентов с ХБ в спине по сравнению с плацебо [24]. Установлено значительное снижение уровня боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин В₁₂ (среднее снижение — 66 пунктов), по сравнению с группой плацебо (среднее снижение — 34 пункта; $p < 0,0001$). В новом обзоре исследований эффективности монотерапии витамином В₁₂ у пациентов с ХБ при диабетической невропатии, периферической невралгии при множественной миеломе, неспецифической боли в нижней части спины, герпетической невропатии и других состояниях показан значимый положительный результат в виде уменьшения боли при назначении высоких доз витамина В₁₂ [25]. Логично предположить, что анальгетический эффект комбинации тиамин, пиридоксин и цианкобаламина выше, чем таковой витамина В₁₂.

В двух пилотных исследованиях обнаружено преимущество комбинации НТВ и диклофенака при лечении острой неспецифической боли в спине и при болевых синдромах, обусловленных дегенеративными изменениями позвоночника ревматической природы [26, 27]. По данным авторов, синергизм действия НТВ и диклофенака способствовал более раннему возвращению больных к трудовой активности и уменьшению экономического бремени данной патологии для государства. Более того, комбинированная терапия ассоциировалась с меньшей интенсивностью боли и большей удовлетворенностью пациентов результатами лечения на ранней стадии заболевания, в частности в связи с незначительностью ПЭ со стороны ЖКТ, вероятно, вследствие уменьшения кумулятивных доз диклофенака.

Обобщая современную доктрину фармакотерапии скелетно-мышечной ХБ, следует отметить, что эффективность отдельных препаратов ограничена (менее чем у трети

пациентов отмечается лишь умеренное облегчение боли, большинство используемых в клинической практике НПВП имеют высокий риск осложнений). В связи с этим существует необходимость создания новых, более действенных лекарственных средств или оптимизации комбинаций уже имеющихся препаратов. Лучшим обоснованием целесообразности применения комбинированной терапии является представленная выше нейроматриксная концепция скелетно-мышечной ХБ, которая предполагает существование двух главных ее компонентов — воспалительного и патофизиологического, что позволяет верифицировать «активные» мишени для терапевтического воздействия у конкретного больного.

Современные исследования подтверждают эффективность и предпочтительность комбинированной терапии [28–31]. В целом использование комбинации лекарственных средств преследует несколько целей: синергизм обезболивающего эффекта; повышение профиля безопасности основного анальгетика или коррекция психоневрологических и вегетативных нарушений, сопутствующих ХБ. Поэтому принято выделять препараты первой, второй, третьей и четвертой линий при лечении различных нозологических форм, сопровождающихся ХБ. Например, при скелетно-мышечной боли препаратами первой линии являются НПВП, витамины группы В и хондропротекторы; второй — наркотические анальгетики; третьей — антидепрессанты, а четвертой — антиконвульсанты; а бензодиазепиновые и глюкокортикоидные (системно) препараты не рекомендуются.

Ситуация осложняется тем, что сегодня фармацевтический рынок перенасыщен препаратами, претендующими на роль «идеальных» противоболевых средств. Поэтому только критический анализ потенциальной эффективности и риска использования того или иного лекарственного средства с точки зрения его воздействия на НЦМ может упорядочить спонтанный выбор лекарств и будет адекватным ответом на рекламно-иницируемую мотивацию.

Таким образом, лекарственная терапия скелетно-мышечной ХБ должна быть: во-первых, максимально индивидуализированной; во-вторых, комплексной; в-третьих, патогенетической; в-четвертых, этапной и преемственной. При этом оптимизации лечения будут способствовать:

- целенаправленное контролируемое воздействие на нейрофизиологические и воспалительные механизмы боли;
- дифференциальная диагностика болевых синдромов по топико-нозологическому принципу в соответствии с основными канонами классической неврологии;
- комбинированная терапия, направленная на оптимизацию лечения и базирующаяся на оценке клинической выраженности анальгетического эффекта и риска осложнений;
- использование АА в качестве монотерапии при умеренной или слабой скелетно-мышечной боли.

Учитывая это, концепция АА приобретает особый смысл. Сегодня получены достоверные данные об эффективности витаминов группы В при боли в спине, послеоперационной боли. Имеются отдельные публикации о потенцировании положительных эффектов витаминов группы В и других АА, которые позволяют уверенно говорить о перспективности исследований в данном направлении и необходимости перехода на новый технологический уровень, что сделает терапию больных данного профиля максимальной безопасной [32].

Как и любое исследование, данная статья имеет ограничения, поскольку со временем появятся новые доказательства, которые потребуют пересмотра представленных данных. На момент написания статья содержит легко выполнимые и научно обоснованные рекомендации по опти-

мизации лечения пациентов со скелетно-мышечной болью, а также представляет собой попытку создать основу для разработки новых отечественных и международных руководств по лечению ХБ, более доступных и понятных для ученых и практикующих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treede R, Riel W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. Davies M, Cohen S. Acute presentations of chronic pain conditions. In: Mahoney PF, Buckenmaier C, editors. *Combat Anesthesia: The First 24 Hours* (Textbooks of Military Medicine) Department of the Army; 2015. P. 245-59.
3. Shrestha R, Silwal P, Basnet N, et al. A prospective study of commonly prescribed drugs in the management of neuropathic. Pain and its Medication Adherence Pattern. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016 Jan-Mar;14(53):47-53.
4. Данилов АБ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ-пресс; 2016. 636 с. [Danilov AB. *Upravlenie bol'yu. Biopsichosotsial'nyi podkhod* [Pain management. Biopsychosocial approach]. Moscow: АММ-press; 2016. 636 p.]
5. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov; 27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
6. Sondergaard K, Gislason G. NSAIDs and cardiac arrest: Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of Out-of-hospital Cardiac Arrest: A nationwide Case-Time-Control study. *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1788-1789. doi: 10.1093/eurheartj/ehx267.
7. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):945-53.
8. Grosser T, Yu Y, Fitzgerald G. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med*. 2010;61:17-33. doi: 10.1146/annurev-med-011209-153129.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
11. Галанов ДВ. Рациональная комбинированная терапия болевых синдромов. Лечебное дело. 2013;(3):24-31. [Galanov DV. Rational combination therapy of pain syndromes. *Lechebnoe delo*. 2013;(3):24-31. (In Russ.)].
12. Calderon-Ospina C, Nava-Mesa M, Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2019 Sep 16. pii: pnz216. doi: 10.1093/pm/pnz216. [Epub ahead of print]
13. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropinreleasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol*. 2001 May; 86(1):134-6.
14. Овчинникова ЕА, Рашид МА, Куликов АЮ. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперисона. Практика. 2005;(1):1-9. [Ovchinnikova EA, Rashid MA, Kulikov AYU. Efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of the use of tolperisone. *Praktika*. 2005;(1):1-9. (In Russ.)].
15. Пизова НВ. Мильгамма и Мильгамма Композитум при лечении неврологических заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(3-4):75-81. [Pizova NV. Milgamma and milgamma compositum in the treatment of neurological diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):75-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-60
16. Левин ОС. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия: современные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2015;23(3):40-48. [Levin O.S. Vertebrogenic lumbosacral radiculopathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;23(3):40-48. (in Russ.)].
17. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1961-1974. doi: 10.1093/pm/pnw358.
18. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651. doi: 10.1155/2013/424651. Epub 2013 Dec 26.
19. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
20. Maga-na-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: A double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun; 63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 Mar 22.
21. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):107-15.
22. Vetter G, Bruggemann G, Lettko M. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*. 1988 Sep-Oct; 47(5):351-62.
23. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: *Systematic Reviews in Health Care*. New York: John Wiley & Sons; 2008. P. 285-312.
24. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B in low back pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
25. Buesing S, Costa M, Schilling J. Vitamin B₁₂ as a treatment for pain. *Pain Physician*. 2019 Jan;22(1):E45-E52.
26. Lettko M, Bartoszyk GD. Reduced need for diclofenac with concomitant administration of pyridoxine and other B vitamins. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585:510-2.
27. Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. Low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J*. 2008;15:440-4
28. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.
29. Gellera M, Mibielli M, Nunesa C, et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assess*. 2016

Mag 31;5(1):1-3. eCollection 2016.

30. Камчатнов ПР. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. Журнал неврологии и психиатрии. 2016;(10):28-33. [Kamchatnov PR. Improvement of the efficacy and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2016;(10):28-33. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/>

jnevro201611610128-33

31. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123-8. [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry,*

Psychosomatics. 2018;10(4):123-8. (In Russ.)]. doi: Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities

32. Deng XT, Han Y, Liu WT, Song XJ. B Vitamins potentiate acute morphine antinociception and attenuate the development of tolerance to chronic morphine in mice. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1961-1974. doi: 10.1093/pm/pnw358.

Поступила 20.11.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Верваг Фарма». 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.

Цервикогенная головная боль и мигрень: дифференциальная диагностика и терапия

Сергеев А.В.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²Центр неврологии Клиники «Чайка» ¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1; ²125047, Москва, ул. Лесная, 9

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) – синдром отраженной головной боли, источником которой являются структуры шеи. Несмотря на кажущуюся простоту определения, до настоящего времени не достигнут консенсус по критериям диагностики цервикогенной головной боли между врачами различных специальностей. В каких случаях головная боль при сочетании с болью в шее является следствием патологии шейного отдела, а в каких боль в шее – следствие приступа мигрени? Обзор посвящен вопросам диагностики, дифференциальной диагностики и терапии ЦГБ.

Ключевые слова: цервикогенная головная боль; мигрень; диагностические критерии; лечение.

Контакты: Алексей Владимирович Сергеев; sergeev.neuro@gmail.com

Для ссылки: Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль и мигрень: дифференциальная диагностика и терапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):112–117.

Cervicogenic headache and migraine: differential diagnosis and therapy

Sergeev A.V.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Center of Neurology, Chaika Clinic, Moscow, Russia ¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²9, Lesnaya St., Moscow 125047

Cervicogenic headache (CH) is a syndrome of referred pain that originates in the neck structure. Despite the apparent simplicity of its determination, there is still no consensus on diagnostic criteria for cervicogenic headache amongst physicians of various specialties. In what cases is headache concurrent with neck pain a consequence of the pathology of the neck region, and in what cases is neck pain a consequence of a migraine attack?

The review deals with the diagnosis, differential diagnosis, and therapy of CH.

Keywords: cervicogenic headache; migraine; diagnostic criteria; treatment.

Contact: Aleksey Vladimirovich Sergeev; sergeev.neuro@gmail.com

For reference: Sergeev AV. Cervicogenic headache and migraine: differential diagnosis and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):112–117.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-112-117

Предположение о том, что источником головной боли могут быть структуры шеи, было высказано более 100 лет назад [1]. Однако вопросы, что чаще первично, каковы возможные источники боли, каковы особенности клинической картины и диагностики, являются предметом активной дискуссии не одно десятилетие. В клинической практике распространено мнение, что причиной сочетанной боли в шее и головной боли является патология шейного отдела позвоночника или мягких тканей. Дифференциальная диагностика еще более усложняется при сочетании первичных вариантов цефалгий со скелетно-мышечными источниками болевого синдрома или другими заболеваниями, которые клинически могут имитировать синдром цервикокраниалгии [2]. Стереотипная трактовка сочетанной головной боли и боли в шее только как синдрома цервикокраниалгии, или цервикогенной головной боли (ЦГБ), приводит к использованию упрощенных и неэффе-

ктивных подходов к терапии, а также к чрезмерному назначению инвазивных методов лечения.

До 68% пациентов с верифицированными диагнозами мигрени и головной боли напряжения (ГБН) предъявляют жалобы на боль в шейном отделе [3]. В экспериментальных работах N. Bogduk и соавт. [4–5] показано, что при патологии структур сегментов C₀₋₁, C₁₋₁₁ у 62–85% пациентов болевой синдром будет локализоваться в височно-лобной зоне на стороне повреждения, а при нарушении суставно-связочного аппарата C₁₁₋₁₂ в 100% случаев боль будет отмечаться также в затылочной области.

Морфофункциональные основы ЦГБ

Общая нейрональная сеть спинального ядра тройничного нерва и сенсорных нейронов верхних шейных сегментов является ведущим анатомическим звеном ЦГБ. Тригеминальная система и сенсорные пути верхних

шейных сегментов имеют двунаправленное взаимодействие. Это означает, что не только структуры шейного отдела могут быть причиной головной боли, но и, например, периваскулярное воспаление дуральной артерии при мигрени способно вызывать отраженную боль в шее [6–7].

Многочисленные экспериментальные данные показывают, что в подавляющем большинстве случаев источники ЦГБ иннервируются ветвями первых трех шейных спинномозговых сегментов [4, 8–10]. Подзатылочный спинномозговой нерв (С1) иннервирует атлантоокципитальный сустав. Патология или травматическое повреждение данного сустава может приводить к боли в затылочной и височной областях. Ветвь 2-го затылочного нерва (С2) и его ганглий располагается в непосредственной близости от латеральной капсулы атлантоаксиального сустава (С1–II) и иннервирует собственно атлантоаксиальный сустав и С1–III дугоотростчатые суставы. Вовлечение этих структур может приводить к головной боли практически любой локализации. 3-й затылочный нерв (С3) анатомически тесно связан с С1–III дугоотростчатыми суставами, при повреждении которых могут развиваться классические проявления ЦГБ с отраженной болью по типу «крючка» на стороне патологии с распространением в затылочную, височную и периорбитальную зону. В англоязычной литературе такой паттерн боли часто называют «головная боль 3-го затылочного нерва».

Патология структур С1–III дугоотростчатых суставов является самой частой (более 70% случаев) причиной ЦГБ [11]. Наибольшая доказательная база имеется для поражения сегмента С1–III после хлыстовой травмы. Интересно, что при обследовании 100 пациентов с хронической болью в шейном отделе после хлыстовой травмы у трети (27%) из них подтвержденным источником боли был сустав С1–III [8].

Повреждение структур атлантоаксиального сустава, его связочного аппарата с вовлечением мышечного компонента – вторая наиболее частая причина ЦГБ. Значительно реже ЦГБ возникает вследствие патологии СIII–IV, межпозвоночных дисков верхних шейных сегментов, расслоения позвоночной артерии.

Таким образом, головная боль, особенно затылочной локализации, может быть вызвана как скелетно-мышечными изменениями шейного отдела, так и активацией ноцицепторов дуральной оболочки во время приступа мигрени. Последние исследования, выполненные в Гарвардском центре изучения боли под руководством профессора R. Burstein, показывают, что твердая мозговая оболочка задней черепной ямы иннервируется ветвями С2, аксоны которых достигают оболочки через интракраниальные и экстракраниальные пути [12]. Сенситизация нейронов С2 (на уровне ганглия и задних рогов спинного мозга) может быть результатом гиперчувствительности к стимуляции мышц и связок шейного отдела. Полученные данные позволяют предполагать, что мигрень преимущественно затылочной локализации может иметь отличный от обычной мигрени патогенез [12].

Эпидемиология ЦГБ

Из-за сложности анатомо-функциональных связей, патогенеза, а также гетерогенности клинических проявле-

ний ЦГБ данные о ее распространенности противоречивы и широко варьируются – 0,4 до 20% [13–14]. При этом корректных популяционных и ширококомасштабных исследований распространенности ЦГБ не проводилось. Интересно, что в практике цефалголога (специалиста по головной боли) ЦГБ встречается в 0,4–1% случаев, в то время как у врачей мануальной медицины этот показатель увеличивается до 14–20% [15–16].

Клиническая картина ЦГБ и дифференциальная диагностика

Правильная диагностика ЦГБ затруднена вследствие противоречивости диагностических критериев и даже самого определения ЦГБ, используемого врачами разных специальностей (неврологи, ортопеды, специалисты по боли, врачи физической медицины). В международном медицинском сообществе приняты основные критерии Международной классификации головной боли третьего пересмотра (МКГБ–III, 2018) и альтернативный вариант Международной научной группы по ЦГБ (1998) [17, 18]. Согласно МКГБ–III, под ЦГБ понимают головную боль, вызванную нарушением в структурных компонентах шейного отдела позвоночника (в костных структурах, межпозвоночных дисках и/или мягких тканях), обычно, но не обязательно сопровождающуюся болью в области шеи. Часть специалистов Международного общества головной боли предложила более простое и удобное с практической точки зрения определение: ЦГБ – синдром отраженной головной боли, источником которой являются структуры шеи.

Диагностические критерии МКГБ–III 2018 г.

- | |
|---|
| <p>A. Любая головная боль, отвечающая критерию С.</p> <p>B. Наличие клинических и/или нейровизуализационных признаков заболевания или повреждения шейного отдела позвоночника либо мягких тканей шеи, которые могут быть причиной головной боли.</p> <p>C. Причинно-следственная связь между патологией шейного отдела позвоночника (или мягких тканей) и головной болью должна быть подтверждена по крайней мере двумя из нижеследующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) головная боль развивается во временной связи с дебютом патологии или повреждения шейного отдела; 2) головная боль улучшается или разрешается параллельно с улучшением/разрешением патологии или повреждения шейного отдела; 3) ограничение движений в шейном отделе и усиление головной боли при выполнении провокационных маневров; 4) головная боль регрессирует после диагностической блокады структур шейного отдела или иннервирующих их нервов. <p>D. Не соответствует в большей степени критериям других форм головной боли.</p> |
|---|

К диагностическим критериям ЦГБ экспертами МКГБ–III добавлены несколько важных комментариев, которые необходимо учитывать при диагностике и дифференциальной диагностике [17]:

1) по данным визуализации – рентгенография, компьютерная (КТ)/магнитно-резонансная (МРТ) томография – часто выявляются изменения у пациентов без жалоб на головную боль. Изменения, определенные посредством различных методов визуализации структур шейного отдела, должны быть проанализированы, но не являются прямым доказательством причинно-следственной связи;

2) формально опухоли, переломы, инфекции и ревматоидный артрит верхнего шейного отдела позвоночника не валидированы как причины ЦГБ, но в индивидуальных случаях, безусловно, могут быть применимы как критерий В. Такие дегенеративно-дистрофические изменения, как шейный спондилез, остеохондроз, могут являться или не являться критерием В в зависимости от конкретного клинического случая. Для отнесения дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника к критерию В необходимо сопоставление клинических данных, результатов мануального осмотра и визуализации (*примеч. авт.*);

3) если источником головной боли является шейный миофасциальный синдром, головная боль может быть закодирована как «2 Головная боль напряжения» или с помощью альтернативного варианта – «A11.2.5 Головная боль при шейном миофасциальном синдроме» (данный вариант отмечен в приложении к МКГБ-III);

4) с учетом хорошо подтвержденной конвергенции ноцицептивной системы тройничного нерва и нейронов задних рогов верхних шейных сегментов выделена форма «A11.2.4 Головная боль при верхней шейной радикулопатии»;

5) клинические признаки, отличающие «11.2.1 ЦГБ» от «1 Мигрень» и «2 ГБН – односторонняя локализация боли, провокация боли движением и/или пальпацией, распространение болевого синдрома от затылка ко лбу (задняя – передняя иррадиация болевого синдрома)», хотя и характерны для ЦГБ, однако не имеют 100% специфичности и могут выявляться при других формах и причинах головной боли. В то же время такие мигренозные черты, как тошнота, фото-/фонофобия, редко, но могут отмечаться при ЦГБ.

Таким образом, в МКГБ-III 2018 г. представлены не только диагностические критерии, но и важные практические комментарии, позволяющие верно поставить диагноз и дифференцировать ЦГБ от первичных видов головной боли (мигрень, ГБН).

Согласно результатам исследований, посвященных взаимосвязи боли в шее и мигрени, до 75% пациентов испытывают боль в шейном отделе во время приступа мигрени. Поэтому для диагностики ЦГБ и/или сочетания мигрени и ЦГБ важны детальный анализ клинических проявлений, проведение мануального тестирования и корректная интерпретация данных дополнительных методов (рентгенография, КТ/МРТ). Подробно клиническая картина ЦГБ представлена в критериях Международной научной группы по цервикогенной головной боли 1998 г.

Диагностические критерии ЦГБ Международной научной группы по цервикогенной головной боли (критерии О. Sjaastad [18])

Признаки патологии/травмы структур шейного отдела

1.1. Возникновение головной боли, соответствующей паттерну боли пациента, в результате:

1.1.1. Движений в шейном отделе, и/или неудобной позы, или

1.1.2. Пальпации в верхнем шейном отделе или затылочной области на симптоматичной стороне.

1.2. Ограничение объема движений в шейном отделе.

1.3. Ипсилатеральная боль неопределенного (нерадикального) характера в области шеи, плеча, руки или иногда боль в руке радикального характера.

2. Подтверждение источника боли диагностической блокадой (обязательный пункт для научных исследований).

3. Строго односторонняя головная боль (в научной работе предпочтительнее придерживаться этого пункта).

Характер головной боли:

4.1. Средняя или выраженная, неппульсирующая и неострая, обычно начинающаяся в области шеи.

4.2. Эпизоды боли имеют разную продолжительность или флюктуирующая, продолжительная боль.

Другие характеристики:

5.1. Частичный эффект или его отсутствие при приеме индометацина.

5.2. Частичный эффект или его отсутствие при приеме эрготамина и суматриптана.

5.3. Женский пол.

5.4. Нередкое наличие травмы головы или непрямой травмы шеи в анамнезе, обычно более выраженной, чем средней степени.

Ни один из пунктов 4 и 5 не является обязательным. Различные феномены, связанные с приступом, возникают только иногда и/или умеренно выражены:

6.1. Тошнота.

6.2. Звукобоязнь, светобоязнь.

6.3. Несистемное головокружение.

6.4. Ипсилатеральные транзиторные нарушения зрения.

6.4. Затруднение глотания.

6.5. Ипсилатеральный отек, преимущественно в периорбитальной области.

Таким образом, при отдельном использовании различных критериев они имеют ряд недостатков: в одном случае (МКГБ-III) не указаны клинические проявления ЦГБ, в другом (критерии О. Sjaastad) характеристики ЦГБ трудно отличить от таковых мигрени. В практической работе удобным и полезным является комбинированный подход – применение критериев ЦГБ с подтверждением диагноза данными мануального осмотра и при необходимости диагностическими блокадами.

Диагностические блокады проводятся в соответствии с выявленным (клинически и мануально) источником ЦГБ. В зависимости от источника могут быть выполнены блокады латеральных атлантоаксиальных суставов, дугоотростчатых суставов C_{II-III} и C_{III-IV}, медиальных ветвей C3 и C4 [19, 20]. Данные интервенционные лечебно-диагностические методики должны проводиться под рентгенологическим или ультразвуковым контролем.

Профилактика и терапия ЦГБ

Подходы к профилактике и лечению ЦГБ так же противоречивы, как и диагностические критерии. Несмотря на публикации разных специалистов (интервенционная тера-

пия, ботулинотерапия, мануальная медицина, лечебная физкультура, ЛФК), не предложено ни одного метода с высоким уровнем доказательной эффективности. Поэтому выбор метода терапии зависит от особенностей клинической ситуации.

На начальных этапах лечения ЦГБ предпочтение отдается различным вариантам ЛФК, так как они характеризуются доказанной эффективностью, в том числе долгосрочной (12 мес), низким уровнем нежелательных реакций (НР) и хорошей переносимостью.

Данные системного обзора шести рандомизированных исследований указывают на достоверный уровень эффективности методов мануальной медицины и ЛФК при терапии ЦГБ [21]. При этом в одном из исследований (n=200) проводилась слепая оценка эффективности. Однако, учитывая гетерогенность источников ЦГБ, ее частое сочетание с первичными формами головной боли, особенности строения и нагрузки пациентов, достаточно сложно выработать стандартный алгоритм для выбора методов физической медицины.

Примером могут служить программы ЛФК, которые выбирают на основании предполагаемого источника болевого синдрома. Например, при вовлечении в основном суставов верхнего шейного отдела можно использовать мобилизацию движением, затем активацию мышц стабилизаторов и обучение двигательному контролю. При миофасциальном синдроме успешно применяются изометрические техники, сначала с участием инструктора и далее самостоятельно. Важно отметить, что для пролонгированной эффективности, профилактики повторного развития ЦГБ основными являются программы ЛФК с обучением двигательному контролю.

В настоящее время при ЦГБ не рекомендовано использование высокоскоростных техник мануальной терапии на шейном отделе позвоночника, особенно у женщин молодого возраста и у лиц с признаками соединительнотканной дисплазии, поскольку достоверно повышается риск расслоения позвоночной артерии [22].

Применение ЛФК и мануальных техник ограничено при остром и/или длительном болевом синдроме. В данной ситуации важно эффективно и безопасно купировать боль и перейти к физической терапии.

Для лечения боли могут быть использованы простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В большинстве случаев пациентам с болевым синдромом при ЦГБ назначают НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен, мелоксикам, эторикоксиб, цефекоксиб). Выбор НПВП проводится индивидуально, с учетом предшествующего опыта лечения, соматических заболеваний и сопутствующей терапии. Большинство НПВП сопоставимы по эффективности и выраженности анальгетического эффекта. НПВП – селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) – различаются по безопасности и НР у разных групп пациентов. Спектр НР НПВП хорошо известен – это осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нефро/гепато- и кардиотоксичность, а также дерматологические осложнения. Хотя селективные ингибиторы ЦОГ2 были разработаны для снижения частоты НР, во многих исследованиях показано, что при их применении по мере уменьшения риска осложнений со

стороны ЖКТ и почек может возрасти риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Промежуточное положение занимает мелоксикам (Мовалис®) – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2. Данная особенность мелоксикама обеспечивает высокий профиль его безопасности (низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы) [23]. При этом в многочисленных клинических исследованиях подтверждены высокая эффективность мелоксикама (Мовалис®), сопоставимая с таковой диклофенака («золотого стандарта» НПВП), и достоверно низкий риск развития НР со стороны ЖКТ [24, 25]. Мелоксикам ингибирует не только ЦОГ, но и микросомальную простагландин Е₂ синтетазу-1, что обеспечивает выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект препарата. Для быстрого купирования острого болевого синдрома при ЦГБ возможно стартовое использование препарата Мовалис® парентерально, внутримышечно по 15 мг 1 раз в день на протяжении 3–5 сут с последующим переходом на обычный прием *per os* по 7,5–15 мг/сут. В клинических исследованиях изучали эффективность такого «ступенчатого» назначения мелоксикама при скелетно-мышечных болевых синдромах [26]. Оценка проводилась по мнению врачей и по мнению пациентов. Врачами эффективность лечения препаратом Мовалис® была оценена как очень хорошая в 41% случаев, хорошая – в 50,6%, удовлетворительная – в 6,1%, плохая – в 1,7% случаев. Пациенты хороший эффект лечения отметили в 78% случаев, удовлетворительный – в 20,5%, неудовлетворительный – в 1,5% [26].

Доказательная база для использования миорелаксантов при ЦГБ в настоящее время недостаточно убедительна. Установлено, что применение препаратов этой группы в виде монотерапии неэффективно при ЦГБ. Обсуждается возможность назначения миорелаксантов центрального действия (tizанидин, баклофен) в качестве адьювантной терапии совместно с НПВП. Также были получены данные о неэффективности ботулинического токсина типа А при ЦГБ. Можно обсуждать эффективность препаратов ботулинического токсина типа А при головной боли, связанной с шейным миофасциальным синдромом, но для определенных выводов необходимо проведение рандомизированных клинических исследований [14, 27].

При выраженной интенсивности боли, устойчивым болевым синдроме, низкой эффективности фармакотерапии и методов ЛФК возможно использование интервенционных методов лечения ЦГБ. В зависимости от источника боли проводят блокады атлантаксиальных суставов, дугоотростчатых суставов С_{II-III}/С_{III-IV} с местным анестетиком и/или глюкокортикоидами. При этом установлено, что комплексное применение методов ЛФК, мануальной терапии и лечебных блокад эффективно при ЦГБ [5, 14]. При подтверждении в качестве источника боли фасеточных суставов С_{II-III}/С_{III-IV}, упорном болевом синдроме, кратковременном эффекте блокад возможно проведение радиочастотной абляции/денервации [28].

В редких случаях при ЦГБ требуется хирургическое лечение, например при компрессии корешка С_{II}, выраженном болевом синдроме при остеоартрите латерального ат-

лантоаксиального сустава, при экстррузии диска С_{II-III} с компрессией корешка [29, 30].

Заключение

Несмотря на сложность диагностики ЦГБ и противоречия существующих критериев, комплексный анализ клинической картины, данных мануального тестирования и методов визуализации (рентгенография, КТ/МРТ) позволяет в большинстве случаев отличить ЦГБ от первичной головной боли (мигрень, ГБН) или специфических причин боли.

Представляют интерес новые данные, показывающие, что развитие сенситизации нейронов С2 на уровне ганглия спинного мозга может быть следствием гиперчувствительности скелетно-мышечной системы шейно-

го отдела. Эти данные могут свидетельствовать о том, что мигрень преимущественно затылочной локализации отличается по механизму развития от обычной формы мигрени.

Высокоэффективными методами первого выбора для терапии ЦГБ являются программы ЛФК. Возможно дополнительное использование мануальной терапии за исключением высокоскоростных методик. Для купирования острой боли показано применение НПВП. При рефрактерности болевого синдрома возможно проведение лечебно-диагностических блокад в сочетании с рациональной фармакотерапией и ЛФК. При повреждении дугоотростчатых суставов С_{II-III}/С_{III-IV}, упорном болевом синдроме, кратковременном эффекте блокад рекомендована радиочастотная абляция/денервация.

ЛИТЕРАТУРА

- Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, et al. «Cervicogenic» headache. An hypothesis. *Cephalalgia*. 1983 Dec;3(4):249-56.
- Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ, Матхаликов РА, Черненко ОА. Цервикогенная головная боль. *Неврологический журнал*. 2005;(4):44-8. [Alekseev VV, Podchufarova EV, Matkhalikov RA, Chernenko OA. Cervicogenic headache. *Neurologicheskii zhurnal*. 2005;(4):44-8. (In Russ.)].
- Kaniecki RG. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology*. 2002 May 14;58(9 Suppl 6):S15-20.
- Bogduk N. The anatomical basis for cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther*. 1992 Jan;15(1):67-70.
- Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):959-68. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70209-1.
- Kerr F.W.L. A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior fossa tumors. *J Neurosurg*. 1961 Sep;18:605-9.
- Bartsch TH, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1496-509.
- Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Third occipital nerve headache: a prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Oct;57(10):1187-90.
- Meloche JP, Bergeron Y, Bellavance A. Painful intervertebral dysfunction: Robert Maigne's original contribution to headache of cervical origin. The Quebec Headache Study Group. *Headache*. 1993 Jun;33(6):328-34.
- Матхаликов РА, Алексеев ВВ. Мигательный рефлекс при односторонних головных болях (мигрень, цервикогенная головная боль, пучковая головная боль). *Боль*. 2007;(1):26—32. [Matkhalikov RA, Alekseev VV. Blinking reflex for unilateral headaches (migraine, cervicogenic headache, bundle headache). *Bol'*. 2007;(1):26—32. (In Russ.)].
- Cooper G, Bailey B, Bogduk N. Cervical zygapophysial joint pain maps. *Pain Med*. 2007 May-Jun;8(4):344-53.
- Nosedá R, Melo-Carrillo A, Nir RR, et al. Non-Trigeminal Nociceptive Innervation of the Posterior Dura: Implications to Occipital Headache. *J Neurosci*. 2019 Mar 6;39(10):1867-1880.
- Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Р-ВРАЧ; 2000. 150 с. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnaya bol'* [Headache]. Moscow: R-VRACH; 2000. 150 p.]
- Martelletti P, van Suijlekom H. Cervicogenic headache: practical approaches to therapy. *CNS Drugs* 2004;18(12):793-805.
- Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20-59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Sep 1;20(17):1884-8.
- Sjaastad O, Fredriksen TA. Cervicogenic headache: criteria, classification and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Mar-Apr;18(2 Suppl 19):S3-6.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Sjaastad O, Fredriksen T, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache*. 1998 Jun;38(6):442-5.
- Aprill C, Axinn MJ, Bogduk N. Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-2) joint. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):15-22.
- Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain*. 1993 Oct;55(1):99-106.
- Racicki S, Gerwin S, DiClaudio S, et al. Conservative physical therapy management for the treatment of cervicogenic headache: a systematic review. *J Man Manip Ther*. 2013 May;21(2):113-24. doi: 10.1179/2042618612Y.0000000025.
- Nilsson N, Christensen HW, Hartvigsen J. The effect of spinal manipulation in the treatment of cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther*. 1997 Jun;20(5):326-30.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
- Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P, Lleu PL. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S17-23.
- Valat JP, Accardo S, Reginster JY, et al; International Meloxicam Lumbar Osteoarthritis Group. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1: S30-4.
- Алексеев ВВ, Алексеев АВ. Клиническая эффективность и безопасность препарата Мовалис при терапии неспецифических болей в нижней части спины. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):42-7. [Alekseev VV,

Alekseev AV. Clinical efficacy and safety of Movalis in the treatment of non-specific lower back pain. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):42-7. (In Russ.).

27. Linde M, Hagen K, Salvesen Ø, et al. Onabotulinum toxin A treatment of cervicogenic headache: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalgia*.

2011 May;31(7):797-807. doi: 10.1177/0333102411398402. Epub 2011 Feb 7.

28. Nagar VR, Birthi P, Grider JS, Asopa A. Systematic review of radiofrequency ablation and pulsed radiofrequency for management of cervicogenic headache. *Pain Physician*. 2015 Mar-Apr;18(2):109-30.

29. Pikus HJ, Phillips JM. Characteristics of

patients successfully treated for cervicogenic headache by surgical decompression of the second cervical root. *Headache*. 1995 Nov-Dec; 35(10):621-9.

30. Schaeren S, Jeanneret B. Atlantoaxial osteoarthritis: case series and review of the literature. *Eur Spine J*. 2005 Jun;14(5):501-6. Epub 2005 Feb 4.

Поступила 20.01.2020

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.