

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

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

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)
к.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. Волкова (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. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. 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. Фонакин (Москва)

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. 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. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oshchepkova, 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)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

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

2020, том 12, № 3

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

Журнал 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(3):1–127.

Подписано в печать 19.06.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния.....	4
Остроумова О.Д., Куликова М.И., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кочетков А.И., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения	11

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

Луцки В.Н., Слюнькова Е.В., Котов С.В., Мисиков В.К., Бирюкова Е.В. Ботулинотерапия постинсультной спастичности руки в сочетании с мультимодальной стимуляцией	19
Гапешин Р.А., Баранцевич Е.Р., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Яковлев А.А. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом	24
Краснов В.С., Зуйкова В.В., Бубнова Е.В., Баранова О.П., Скоромец А.А. Гетерогенность миелопатии у пациентов с системным саркоидозом	30
Чухловина М.Л. Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста	37
Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Ермак Е.Е., Тонких О.С. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете	42
Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А., Дмитренко Д.В., Рудакова И.Г., Данилова Т.В., Калинин В.А., Гребенюк О.В., Герцен А.П., Журавлев Я.С., Карась А.Ю., Парамонова Е.Н., Пономарева И.В., Мигуськина О.И., Собянина Н.А., Сухова Д.В., Саломатин Ю.В., Ертахова М.Л., Гозуадзе Т.М., Шамрай А.П. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике	47
Карлов В.А., Власов П.Н., Кожокару А.Б., Самойлов А.С., Орлова А.С. Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности	56
Смагина И.В., Лунев К.В., Ельчанинова С.А. Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена <i>HLA-DRB1</i>	63
Дружинина О.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Новотный Д.А. Цервикальная дистония: немоторные аспекты	69
Шавловская О.А., Романов И.Д., Прокофьева Ю.С. Опыт применения хондроитина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины	75
Бойко А.Н., Шамалов Н.А., Бойко О.В., Аринина Е.Е., Лянз О.В., Дубченко Е.А., Иванов А.В., Кубатиев А.А. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19	82

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

Исайкин А.И., Воскресенская О.Н., Кузьмина Т.И., Ермилова Е.В., Стежко О.В. Анти-МОГ-ассоциированный миелит	87
--	----

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В., Гончарова З.А., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Нилов А.И., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Тотолян Н.А., Хабиров Ф.А., Шумилина М.В. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом	93
---	----

О Б З О Р Ы

Якупов Э.З., Шулаев А.В., Мардиев А.А. Эффективные методы профилактики инсомнии у водителей автотранспорта	100
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть I)	105
Косивцова О.В., Платов М.П., Кочетов С.А. Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога	111
Романов Д.В., Юзбашян П.Г. Мемантин: прокогнитивный и антинегативный эффекты при психических заболеваниях (обзор литературы)	117
Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Эффективная нейро- и органопротекция — активация эндогенных механизмов саногенеза	123

LECTURE

<i>Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I.</i> Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage	4
<i>Ostroumova O.D., Kulikova M.I., Ostroumova T.M., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Parfenov V.A.</i> Drug-induced cognitive impairment	11

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Lutsik V.N., Slyunkova E.V., Kotov S.V., Misikov V.K., Biryukova E.V.</i> Arm spasticity after stroke: botulinum toxin therapy in combination with multimodal stimulation	19
<i>Gapeshin R.A., Barantsevich E.R., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Yakovlev A.A.</i> The characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with diabetes mellitus	24
<i>Krasnov V.S., Zuykova V.V., Bubnova E.V., Baranova O.P., Skoromets A.A.</i> Heterogeneity of myelopathy in patients with systemic sarcoidosis	30
<i>Chukhlovina M.L.</i> Features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks in young people	37
<i>Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachev I.V., Ermak E.E., Tonkih O.S.</i> Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus	42
<i>Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., Dmitrenko D.V., Rudakova I.G., Danilova T.V., Kalinin V.A., Grebenyuk O.V., Gertsen A.P., Zhuravlev Ya.S., Karas A.Yu., Paramonova E.N., Ponomareva I.V., Miguskina O.I., Sobyannina N.A., Sukhova D.V., Salomatin Yu.V., Ertakhova M.L., Gogvadze T.M., Shamray A.P.</i> A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice	47
<i>Karlov V.A., Vlasov P.N., Kozhokaru A.B., Samoilov A.S., Orlova A.S.</i> The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index	56
<i>Smagina I.V., Lunev K.V., Elchaninova S.A.</i> Vitamin D status in patients with multiple sclerosis: an association with insolation, disease course, and <i>HLA-DRB1</i> gene polymorphism	63
<i>Druzhnina O.A., Zhukova N.G., Shperling L.P., Novotnyi D.A.</i> Cervical dystonia: non-motor aspects	69
<i>Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Prokofyeva Yu.S.</i> Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain	75
<i>Boyko A.N., Shamalov N.A., Boyko O.V., Arinina E.E., Lyang O.V., Dubchenko E.A., Ivanov A.V., Kubatiev A.A.</i> The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection	82

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Isaykin A.I., Voskresenskaya O.N., Kuzminova T.I., Ermilova E.V., Stezhko O.V.</i> Anti-MOG associated myelitis	87
---	----

PHARMACOTHERAPY

<i>Bakhtiyarova K.Z., Boyko A.N., Vlasov Ya.V., Goncharova Z.A., Davydovskaya M.V., Zakharova M.N., Malkova N.A., Nilov A.I., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Totolyan N.A., Khabirov F.A., Shumilina M.V.</i> Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis	93
--	----

REVIEWS

<i>Yakupov E.Z., Shulaev A.V., Mardiev A.A.</i> Effective methods for prevention of insomnia in motor drivers	100
<i>Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M.</i> Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1)	105
<i>Kosivtsova O.V., Platov M.P., Kochetov S.A.</i> Cognitive impairment and distal polyneuropathy in a patient with diabetes mellitus in neurological outpatient practice	111
<i>Romanov D.V., Yuzbashyan P.G.</i> Memantine: procognitive and antinegative effects in mental illness (a literature review)	117
<i>Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R.</i> Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis	123

Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния

Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

Наличие у пациента, перенесшего внутримозговое кровоизлияние (ВМК), показаний к длительной терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) ставит врача перед сложной клинической дилеммой. В статье обсуждаются векторы рецидивирования при разных видах ВМК и их нейровизуализационные маркеры. Даны подходы к глобальной оценке факторов риска ВМК у пациентов, принимающих ОАК. Подробно рассмотрена ситуация сочетания ВМК и фибрилляции предсердий как наиболее частой причины назначения ОАК. Представлены данные о безопасности возобновления приема ОАК после ВМК и риске развития ВМК у пациентов, получающих варфарин и прямые ОАК. Обсуждаются сроки оптимального начала или возобновления приема ОАК после ВМК, в том числе у пациентов с протезированными клапанами. Рекомендован алгоритм принятия решения.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние; церебральная амилоидная ангиопатия; церебральные микрокровоизлияния; корковый поверхностный сидероз; оральные антикоагулянты.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10

Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage

Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
2, Kim St., Perm 614107, Russia

The presence of indications for long-term oral anticoagulant (OAC) therapy in a patient who has experienced an intracerebral hemorrhage (IUD) poses a difficult clinical dilemma for the physician. The article discusses the vectors of recurrence for different types of IUD and their neuroimaging markers. It describes approaches to the global assessment of risk factors for IUD in patients taking OACs. Detailed consideration is given to the situation of IUD concurrent with atrial fibrillation as the most common reason for prescribing OACs. There are data on the safety of restating OACs after IUD and on the risk of the latter in patients taking warfarin and direct OACs. The optimal OAC start or restart time after IUD, including that in patients with prosthetic valves, is discussed. An algorithm for decision making is recommended.

Keywords: intracerebral hemorrhage; cerebral amyloid angiopathy; cerebral microbleeding; cortical superficial siderosis; oral anticoagulants.

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

For reference: Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — наиболее частый вид внутричерепного кровоизлияния, ежегодно развивается у 2 млн пациентов в мире [1, 2]. Ранняя и персонализированная вторичная профилактика ишемического инсульта приоритетна для специалистов сосудистых отделений, в то же время аналогичному разделу медицинской помощи при геморрагическом инсульте не придается столь важного значения. При этом постарение населения предрасполагает к сочетанию двух возраст-ассоциированных состояний — церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), лежащей в основе цереброваскулярной хрупкости с развитием агрессивных долевых ВМК, и фибрилляции предсердий (ФП), требующей назначения оральные антикоагулянтов (ОАК) [3]. Данная коморбидность в настоящее время служит трудно преодолимым барьером для назначения эффективной и безопасной вторичной профилактики.

В настоящей работе обсуждаются польза и риски антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших ВМК, а также с учетом гетерогенности ВМК рассматриваются две наиболее частые его причины — гипертензивная и церебральная амилоидная ангиопатии, лежащие в основе четырех из пяти церебральных кровоизлияний [1, 4]. Вопросам идентификации причин ВМК и его классификации была посвящена наша предыдущая статья [5].

Вектор рецидивирования у пациентов с гипертензивным и ЦАА-ассоциированным ВМК

У большинства пожилых пациентов с долевыми ВМК имеет место сочетание гипертензивной и амилоидной ангиопатии [6].

На ЦАА-ассоциированное ВМК приходится треть кровоизлияний на фоне церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) и более половины в структуре долевых гема-

том [7, 8]. К нейровизуализационным признакам ВМК на фоне ЦАА относятся: лобарная локализация гематомы; частое ее сочетание с субарахноидальным кровоизлиянием и феноменом «пальцевых вдавлений»; множественные расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в области полуовального центра; долевые полушарные и строго поверхностные мозжечковые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК); корковый поверхностный сидероз (КПС); более 10 подкорковых пятен гиперинтенсивности белого вещества или ее лобно-затылочный градиент, а также долевые лакуны [9–13].

Долевые ВМК отличаются от недолевых 2-кратным увеличением частоты рецидивов (7,8% против 3,4% в год) [14], ЦАА-ассоциированное кровоизлияние характеризуется более частым рецидивированием по сравнению с гипертензивным (7,4% против 1,1% в год) [7, 15]. При долевой локализации гематомы частота повторного ВМК (7,9%) превышает таковую при ишемическом инсульте (5,3%), тогда как при гипертензивном кровоизлиянии риск ишемического инсульта значительно преобладает (11,2% против 3,2%) [16].

Нейровизуализационные маркеры риска рецидивирования ВМК

ЦМК – феномен, отражающий периваскулярные фокусы отложения гемосидерина, выявляемый при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17]. При цереброваскулярной болезни ЦМК являются маркером тяжести сосудистой патологии и наблюдаются у 60% пациентов с ВМК, хотя их наличие не позволяет прогнозировать развитие первого или повторного кровоизлияния [18].

В случае ≥ 2 ЦМК риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК повышен в 3–4 раза, тогда как вероятность повторного гипертензивного ВМК возрастает лишь при выявлении >10 ЦМК [15]. Однако данные результаты подвергаются критике в свете современного понимания роли КПС [19].

КПС – нейровизуализационный признак, идентификация которого возможна при использовании МР-последовательностей T2* или SWI/SWAN. Отложение продуктов распада крови в коре головного мозга или субарахноидальном пространстве имеет вид характерных гипоинтенсивных «дорожек» по ходу церебральных извилин (рис. 1). В основе развития КПС лежат рецидивирующие поверхностные кортикальные кровоизлияния.

КПС ассоциирован с генотипом АРОЕ $\epsilon 2+$ и наблюдается у 44% пациентов с ЦАА без ВМК в анамнезе. КПС выступает маркером повышенной хрупкости корковых и лептоменингеальных мелких сосудов, высокой активности и проградIENTного течения ЦАА [19, 20].

Метаанализ трех когорт пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК ($n=443$) показал, что частота рецидивов ВМК составляет 6,9% в год. КПС наблюдается у 32% пациентов и носит диссеминированный характер у 21% больных. Диссеминация КПС повышает риск рецидива ВМК в 4 раза, а наличие и распространенность КПС выступают единственными независимыми предикторами рецидива долевого ВМК [19].

Глобальная оценка факторов риска ВМК у пациентов, принимающих ОАК

Хорошо известны следующие факторы, ассоциированные с риском кровотечений, в том числе ВМК: наличие сопутствующей патологии почек или печени; некорректный подбор дозы препарата; недостаточный контроль артериального давления (АД) и международного нормализованного отношения (МНО) при терапии варфарином; нарушение режима приема ОАК пациентом, злоупотребление алкоголем, совместный прием с антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами [21–23].

Прием антикоагулянта при отсутствии коагулопатии не является причиной ВМК, а лишь способствует кровоизлиянию на фоне макро- или микрососудистой патологии, поэтому при назначении пациенту ОАК требуется расчет геморрагического риска с оценкой модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечений [23]. Хотя популярная шкала HAS-BLED валидирована для прогнозирования ВМК при приеме ОАК, ее предиктивные возможности весьма ограничены [24, 25].

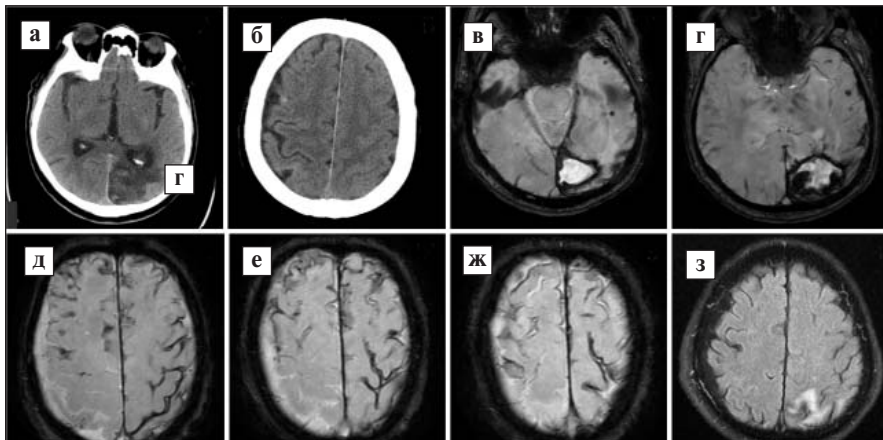


Рис. 1. Пациент А., 80 лет, в сопровождении родственников обратился на прием с жалобами на снижение памяти; 2 мес назад перенес инсульт с формированием долевой внутримозговой гематомы в теменно-затылочной области слева. Проходил лечение в сосудистом отделении. В ходе обследования впервые выявлена постоянная форма ФП, но ввиду острого периода кровоизлияния антитромботическая терапия не проводилась. При компьютерной томографии головного мозга визуализированы кистозно-атрофические изменения теменной и затылочной долей слева (а), а также фокус конвексимального субарахноидального кровоизлияния в правой теменной доле (б). МРТ головного мозга (SWAN) позволила дополнительно определить строго долевые ЦМК (в, г) и диссеминированный КПС (д–ж), не сопровождающийся гиперинтенсивностью борозд на последовательности FLAIR (з). На основании модифицированных Бостонских критериев установлена вероятная церебральная амилоидная ангиопатия. Геморрагический фенотип заболевания с диссеминацией КПС и наличием долевой гематомы в анамнезе являются абсолютными противопоказаниями для назначения ОАК, поэтому в качестве меры профилактики тромбоэмболических событий рекомендована окклюзия ушка левого предсердия (ОУЛП)

Сочетание ВМК и ФП как наиболее частой причины назначения ОАК

Коморбидность ФП и ВМК необходимо рассматривать в двух аспектах: 1) ВМК, развившееся у пациента с ФП на фоне терапии ОАК, и 2) ФП, которая выявлена у пациента с ВМК и требует назначения антикоагулянтной терапии.

В связи с прогнозируемым увеличением встречаемости ФП в популяции можно предположить, что доля медикаментозно обусловленных ВМК будет расти [26]: уже в настоящее время около 15% ВМК развиваются на фоне приема ОАК, и в течение 2 лет ВМК возникают у 1,9% пациентов с кардиоэмболическим инсультом, принимающих ОАК [27]. Вместе с тем у 15% пациентов ФП диагностируется впервые после геморрагического инсульта [3], и у каждого 4-го пациента с ЦАА-ассоциированным ВМК имеется ФП [28]. Таким образом, ориентировочно у каждого 3-го пациента с ВМК врач столкнется со сложнейшей клинической дилеммой.

Прямые ОАК (ПОАК) по сравнению с варфарином продемонстрировали преимущество по безопасности в отношении развития геморрагического инсульта, поэтому значимая стратегия снижения риска возникновения ВМК заключается в переходе на ПОАК при отсутствии противопоказаний для их назначения [21].

Безопасность возобновления приема ОАК после ВМК

Алгоритмы оценки риска при возобновлении приема ОАК после кровотечений, в том числе ВМК, представлены в ряде документов [22, 29–31]. Однако в настоящее время мы не располагаем данными рандомизированных клинических исследований о назначении ОАК после ВМК, поэтому решение о возобновлении антикоагулянтной терапии индивидуально у каждого пациента. Время возобновления терапии ОАК варьируется от 6–8 дней [32, 33] до 4–8 нед с момента развития ВМК [29].

Опрос специалистов из США, Канады, Европы, Латинской Америки, России и других стран ($n=228$) показал, что частота возобновления ОАК после ВМК в реальной клинической практике составляет от 30% (при ЦАА) до 98% (при травматическом ВМК). Позднее назначение (>3 мес после ВМК) или отказ от ОАК характерны для больших (>30 см²), долевого гематом и повторного ВМК. Около 38% респондентов используют для принятия решения данные МРТ и 36% — результаты сосудистой визуализации [34].

Наблюдательные исследования, выполненные до 2014 г., демонстрировали противоречивые данные относительно безопасности возобновления приема ОАК [35–37]. В 2015 г. в немецком многоцентровом исследовании RETRACE впервые убедительно показано, что у пациентов, поступивших в стационар с ОАК-ассоциированным ВМК ($n=719$), возобновление терапии ОАК снижает частоту развития ишемического инсульта в течение года наблюдения на 8,8% (3,9% против 12,7%) без значимого повышения числа ВМК [38]. Более того, возобновление приема ОАК связано со значительным уменьшением смертности (8,3% против 30,7%). В тот же период опубликованы аналогичные данные анализа датского регистра ($n=1752$), который показал, что возобновление антикоагулянтной терапии после ОАК-спровоцированного ВМК сопряжено с 2-кратным снижением риска ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с отказом от лечения или назначением антиагрегантов

без различий по частоте ВМК в течение года наблюдения [39]. В дальнейшем представленные результаты воспроизведены и в других наблюдательных исследованиях [3, 40] и метаанализах [41–43].

При сопоставлении результатов независимых исследований годовая частота рецидивов ВМК у пациентов, не получающих ОАК, составляет от 0 до 8,6%, при приеме ОАК — 2,6–8,7% [3]. Одновременно риск ишемического инсульта после ВМК в первой группе пациентов равнялся 1,0–12,7%, а во второй — 0,8–5,6%. Таким образом, при формальном сопоставлении частоты ВМК при приеме ОАК (в среднем 4,5% в год) с частотой ишемического инсульта при отказе от них (в среднем 8,0% в год) абсолютное значение пользы ОАК достигает 3,5% в год [3].

С учетом возможной ошибки, связанной с селекцией пациентов, выполнен метаанализ индивидуальных данных ($n=1012$), включавший только больных с ФП и ВМК, который подтвердил пользу назначения ОАК [44]. Кроме того, авторы показали, что возобновление приема ОАК в 4 раза повышает шанс благоприятного функционального исхода через год наблюдения. Безопасность возобновления ОАК, вероятно, сохраняется и у пациентов пожилого возраста [45].

Различия в риске развития ВМК у пациентов, принимающих варфарин и ПОАК

Известно, что ВМК, ассоциированное с приемом антикоагулянтов, развивается у 0,3–3,7% пациентов в год на фоне терапии варфарином и у 0,2–0,5% при лечении ПОАК. Варфарин вызывает 9–14% всех случаев внутричерепных кровоизлияний и более чем в 10 раз повышает риск развития геморрагического инсульта. Прием ПОАК в 2 раза уменьшает риск ВМК по сравнению с использованием варфарина [26, 46]. Сохраняется ли данное преимущество, если пациент перенес ВМК?

Несмотря на очевидные выгоды приема ПОАК, данные об особенностях его возобновления или назначения после ВМК отсутствуют. Анализ датских национальных регистров, включивший 622 пациента с ФП, перенесших ВМК, показал, что годовой риск ишемического и геморрагического инсульта для групп варфарина и ПОАК составляет 7,9% против 4,0% и 7,0% против 5,1% соответственно, что указывает на приоритет ПОАК у данной группы больных [47].

В то же время известно, что в случае развития геморрагического осложнения дальнейший клинический сценарий единообразен и не зависит от типа ОАК [46]. Поскольку убедительных различий в терапии антагонистами витамина К и ПОАК после ВМК не выявлено, основным аргументом при выборе ОАК служит наличие нейтрализующего агента. В настоящее время активно исследуются субстанции антидотов [48]. К основным представителям антидотов ПОАК относятся идаруцизумаб, андексанет альфа и цирапарантаг (арипазин). Идаруцизумаб — пролекарство, фрагмент моноклональных антител человека, специфически связывающихся с дабигатраном и нейтрализующих его действие [49]. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную форму фактора Ха, нейтрализующую действие ингибиторов фактора Ха (ривароксабана, аписабана, эдоксабана). Применительно к гепарину и всем ОАК, за исключением варфарина, может быть использован цирапарантаг. Также в рамках мероприя-

тий по нормализации гемостаза при развитии жизнеугрожающих кровотечений обсуждается применение концентрата протромбинового комплекса [22, 31, 50]. В настоящее время среди специфических реверсивных агентов ПОАК в России зарегистрирован только идаруцизумаб.

Сроки начала/возобновления приема ОАК после ВМК

В одноцентровом наблюдательном исследовании (n=236) Y. Sakamoto и соавт. [51] установили безопасность назначения ОАК (n=41) пациентам с ФП (81%) или тромбозом глубоких вен в среднем через 7 дней после первичного ВМК. За время стационарного лечения (в среднем 21 день) ни у одного пациента не зафиксировано увеличения размера гематомы или рецидива ВМК. Почти все пациенты перенесли ВМК впервые, долевая гематома наблюдалась у каждого 4-го, долевые ЦМК — у 56%, вероятная ЦАА — у 12% [51]. Отсутствие единого подхода к вопросу о сроках возобновления антикоагулянтной терапии демонстрирует исследование Y. Kato и соавт. [52], в котором терапия ПОАК была вновь назначена каждому 2-му пациенту с ФП в среднем через 11 дней.

Анализ данных шведского регистра (n=2619) показал, что оптимальный временной интервал для возобновления приема ОАК составляет 7–8 нед [53], однако в наблюдательных исследованиях этот срок составил в среднем 4–6 нед. Таким образом, эксперты рекомендуют возобновлять/назначать терапию ОАК в период 4–8 нед в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Внутри данного интервала более раннее назначение целесообразно при значительном преобладании тромбоземболического риска над риском повторного кровотечения: механический протез в сочетании с ФП или перенесенным ишемическим инсуль-

том; шаровидный или дисковидный клапанный протез; ФП при значении CHA₂DS₂-VASc ≥6 баллов; риск развития ишемического инсульта ≥10% в год; ревматический митральный стеноз; венозная тромбоземболическая болезнь <3 мес назад; анамнез неспровоцированной венозной тромбоземболии; активный рак с анамнезом венозного тромбоза; предшествующая тромбоземболия при отмене ОАК; тромбоз левых камер сердца; искусственный левый желудочек [30] (рис. 2). Также, по мнению экспертов, отказ от приема ОАК возможен при наличии признаков тяжелого или геморрагического эндотипа ЦАА (>10–20 ЦМК, диссеминированный/мультифокальный КПС) [54].

Возобновление терапии ОАК у пациентов с протезированными клапанами

Особая ситуация, сопряженная с максимально высоким тромбоземболическим риском и требующая скорейшего возобновления терапии варфарином, складывается при наличии механического протеза клапана. Механический протез митрального клапана ассоциирован с 5-кратным повышением риска тромбоза клапана и в 1,5 раза более высоким риском тромбоземболических событий [32].

В положении Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2017 г. указано, что системная антикоагуляция с применением гепаринов может быть начата через 3 дня с переходом на антагонист витамина К (АВК) на 7-й день [33]. В исследовании RETRACE I & II участвовали 137 пациентов с ВМК и механическим протезом клапана. Возобновление терапии антикоагулянтом (гепарин или АВК) как таковое ассоциировано с 10-кратным увеличением риска интра- и экстрацеребральных кровоизлияний, однако назначение препаратов по прошествии 2 нед может быть

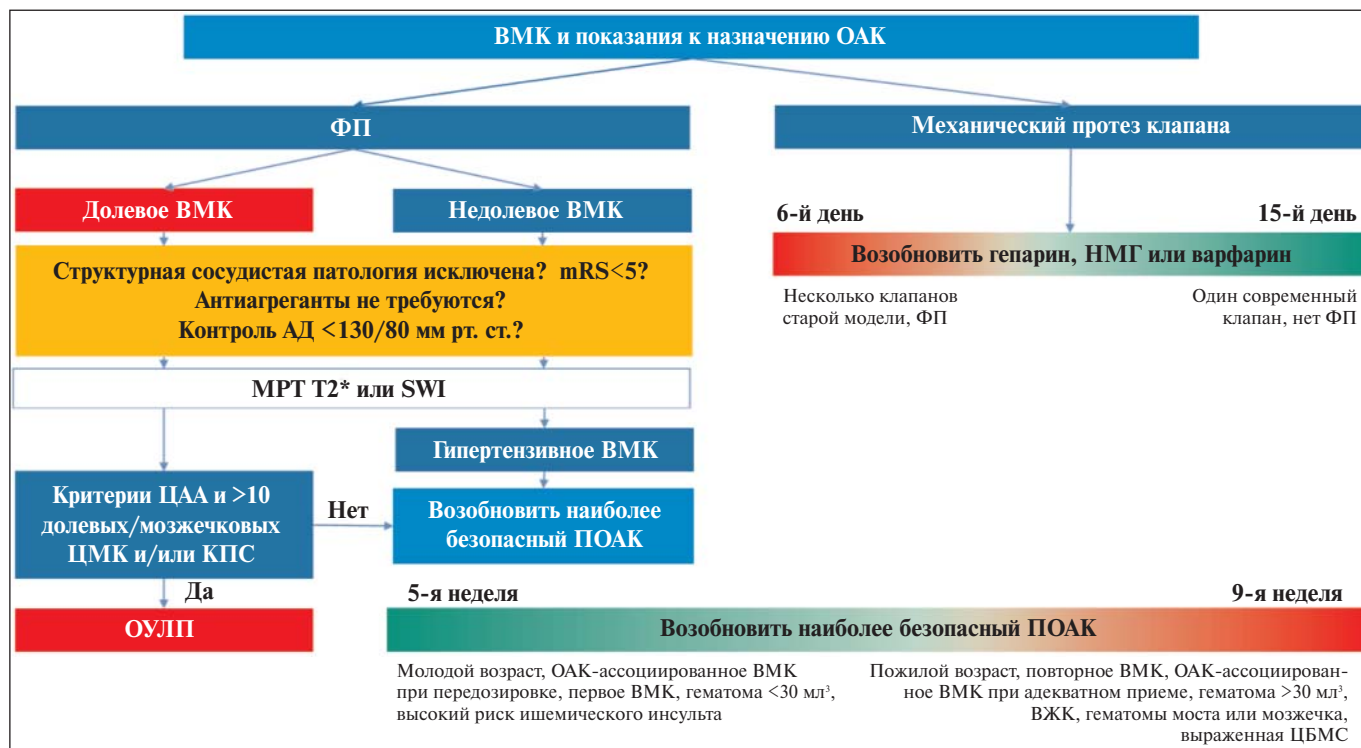


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о назначении/рестарте терапии ОАК после ВМК. mRS — модифицированная шкала Рэнкина; ВЖК — внутримозжечковое кровоизлияние

безопасно. У пациентов с высоким риском возобновления лечения может быть рассмотрено через 1 нед [55]. Также у пациентов с протезированными клапанами сердца при оценке ишемического риска и определении срока возобновления антикоагулянтной терапии следует использовать данные о целевом МНО, представленные в рекомендациях ESC/EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) 2017 г. по лечению клапанной болезни сердца [56].

ОУЛП как альтернатива ОАК

ОУЛП при помощи устройства WATCHMAN одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, нуждающихся в приеме ОАК, но имеющих обоснованные противопоказания для длительной терапии [57]. Существующие данные свидетельствуют о том, что эта процедура не уступает варфарину в отношении профилактики развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти, хотя и сопряжена с периоперационными осложнениями. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, ОУЛП может быть рассмотрена для профилактики инсульта у пациентов с ФП при наличии противопоказаний для длительной терапии антикоагулянтами [29, 33].

Алгоритм принятия решения

Отсутствие данных рандомизированных клинических исследований не позволяет сформулировать четкие

рекомендации по назначению/возобновлению приема ОАК после ВМК. С практической точки зрения важно решить три задачи: 1) определить соотношение индивидуального тромбоэмболического и геморрагического риска у пациента; 2) выбрать оптимальный ОАК и время его назначения; 3) добиться максимального контроля факторов, дополнительно повышающих геморрагический риск [54]. Обобщив результаты рассмотренных исследований, мы сформулировали алгоритм принятия решения о назначении/возобновлении терапии ОАК после ВМК (см. рис. 2).

Заключение. ВМК — жизнеугрожающее кровотечение в критически важный орган, которое в остром периоде требует незамедлительной отмены всей антитромботической терапии. В течение последнего десятилетия накоплены данные о безопасности и эффективности терапии ОАК у ряда пациентов после ВМК с высоким тромбоэмболическим риском, сформировано представление о нейровизуализационных маркерах высокого риска рецидива ВМК и сравнительной характеристике ОАК. Также в нашей стране стали доступными для применения в клинической практике специфический антидот дабигатрана — идаруцизумаб и выполнение пациентам ОУЛП в ведущих центрах. Систематизация информации и использование алгоритма позволят команде специалистов принять взвешенное решение об антикоагулянтной терапии в одной из наиболее сложных клинических ситуаций, лежащей на стыке неврологии и кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1257-68. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
- An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864. Epub 2017 Jan 31.
- Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019 Apr;14(3):238-46. doi: 10.1177/1747493019828555. Epub 2019 Feb 14.
- Purrucker JC, Steiner T. Atypical intracerebral hemorrhage-etiology and acute management. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1248-55. doi: 10.1001/jama.2013.278018.
- Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):4-11. [Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11
- Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jul;19(7):679-94. doi: 10.1080/14737175.2019.1623671. Epub 2019 Jun 12.
- Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care*. 2018 Aug;29(1):77-83. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z.
- Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(3-4):124-31. doi: 10.1159/000486554. Epub 2018 Mar 20.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
- Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232-40. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):4-11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
- Новосадова ОА, Григорьева ВН. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. Неврологический вестник. 2019;51(2):72-9. [Novosadova OA, Grigor'eva VN. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2019;51(2):72-9. (In Russ.)].
- Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):202-208. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026235. Epub 2019 Nov 15.
- Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Sep 1;314(9):904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082.

15. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):820-29. doi: 10.1212/WNL.0000000000004259. Epub 2017 Jul 26.
16. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 May;50(5):1100-07. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024449.
17. Petraut M, Casolla B, Ouk T, et al. Cerebral microbleeds: Beyond the microscope. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):468-475. doi: 10.1177/1747493019830594. Epub 2019 Feb 12.
18. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162. Epub 2015 Jun 26.
19. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(7):723-733. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
20. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e358-e371. doi: 10.1212/WNL.00000000000007818. Epub 2019 Jun 26.
21. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. [ESC Guidelines for the treatment of patients with atrial fibrillation developed in conjunction with EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(7):7-86. (In Russ.)].
22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21; 39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
23. Резолюция евразийской ассоциации терапевтов. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. 2019. [Resolution of the Eurasian Association of therapists. Algorithm for evaluating and modifying risk factors for small bleeding in patients with atrial fibrillation receiving POAC therapy. 2019. (In Russ.)].
24. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-47. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
25. Hilken NA, Algra A, Greving JP. Predicting major bleeding in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3142-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019183. Epub 2017 Sep 20.
26. Steiner T, Weitz JI, Veltekamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11.
27. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2432-e2443. doi: 10.1212/WNL.00000000000007532. Epub 2019 Apr 19.
28. Kaiser J, Schebesch KM, Brawanski A, et al. Long-Term Follow-Up of Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Intracranial Hemorrhage Reveals a High Prevalence of Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Nov;28(11):104342. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.104342. Epub 2019 Sep 11.
29. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. Epub 2016 Aug 27.
30. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19; 70(24):3042-3067. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085. Epub 2017 Dec 1.
31. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for no-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management – a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7; 38(22):1710-1716. doi: 10.1093/eurheartj/ehv676.
32. Labaf A, Grzymala-Lubanski B, Stagmo M, et al. Thromboembolism, major bleeding and mortality in patients with mechanical heart valves – a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2014 Aug;134(2):354-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.007. Epub 2014 Jun 12.
33. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 May 14;38(19):1455-1462. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454.
34. Xu Y, Shoamaneh A, Schulman S, et al. Oral anticoagulant reinitiation following intracerebral hemorrhage in non-valvular atrial fibrillation: Global survey of the practices of neurologists, neurosurgeons and thrombosis experts. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0191137. doi: 10.1371/journal.pone.0191137. eCollection 2018.
35. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2860-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593087. Epub 2010 Oct 28.
36. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology*. 2014 Mar 25;82(12):1020-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000245. Epub 2014 Feb 21.
37. Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012 Jan-Feb;28(1):33-9. doi: 10.1016/j.cjca.2011.10.002. Epub 2011 Dec 7.
38. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846.
39. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015 Aug 11;132(6):517-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
40. Poli L, Grassi M, Zedde M, et al. Anticoagulants Resumption after Warfarin-Related Intracerebral Haemorrhage: The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *Thromb Haemost*. 2018;118(3):572-80.
41. Chai-Adisaksoha C, Iorio A, Hillis C, et al. Warfarin resumption following anticoagulant-associated intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2017 Dec;160:97-104. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.001. Epub 2017 Nov 11.
42. Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 May 14; 8(5):e019672. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019672.
43. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327. Epub 2017 Apr 17.
44. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2017;82:755-65.
45. Perreault S, Cote R, White-Guay B, et al. Anticoagulants in Older Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation after Intracranial Hemorrhage. *J Stroke*. 2019 May;21(2):195-206. doi: 10.5853/jos.2018.02243. Epub 2019 May 31.
46. Янишевский СН. Внутречерепные кро-

вотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):82-8. [Yanishevskii SN. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S): 82-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88

47. Nielsen PB, Skjødth F, Sjøgaard M, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):939-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023797.

48. Сумароков АБ, Бурычкова ЛИ, Ломак НВ. Специфические антитоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6): 944-50. [Sumarokov AB, Buryachkovskaya LI, Lomakin NV. Specific antidotes for direct oral anticoagulants for life-threatening bleeding. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018;14(6):944-50. (In Russ.)].

49. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarubicin 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.

50. Домашенко МА. Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):61-70. [Domashenko MA. Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):61-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-61-70

51. Sakamoto Y, Nito C, Nishiyama Y, et al. Safety of Anticoagulant Therapy Including Direct Oral Anticoagulants in Patients With Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Circ J*. 2019 Jan 25;83(2):441-6. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0938. Epub 2018 Dec 27.

52. Kato Y, Hayashi T, Suzuki K, et al. Resumption of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Oct;28(10):104292. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.008. Epub 2019 Jul 30.

53. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al.

Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):314-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014643. Epub 2016 Dec 20.

54. Li YG, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2018 May 21; 20(7):32. doi: 10.1007/s11883-018-0733-y.

55. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1709-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehy056.

56. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.

57. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/29.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения

Остроумова О.Д.^{1,2}, Куликова М.И.¹, Остроумова Т.М.², Черняева М.С.³, Кочетков А.И.¹, Парфенов В.А.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 109472, Москва, Волгоградский проспект 168, стр. 1

Многие классы лекарственных средств (ЛС), такие как антипсихотики, антиконвульсанты, антихолинергические препараты, а также другие, часто назначаемые ЛС, могут вызывать когнитивные нарушения (КН). Отрицательное влияние ЛС на когнитивные функции осуществляется благодаря следующим патофизиологическим механизмам: сокращение нейрональной возбудимости, усиление активности гамма-аминомасляной кислоты, уменьшение ферментной активности, количества рецепторов, церебральной перфузии, атрофические явления головного мозга, при этом ряд механизмов до конца не изучен. Важную роль в развитии лекарственно-индуцированных КН играют предрасполагающие (пожилой или детский возраст, повреждение головного мозга, хронические заболевания, функциональные нарушения, генетические причины, наличие у пациента исходного когнитивного снижения, полипрагмазия), а также провоцирующие (острые заболевания, инфекции, метаболические нарушения, дегидратация, острая задержка мочеиспускания, недоедание, влияние окружающей среды и др.) факторы. Безусловное значение имеют доза и длительность приема ЛС. Необходима дифференциальная диагностика КН, вызванных приемом ЛС, и КН, непосредственно связанных с заболеваниями, по поводу которых эти препараты назначены. Подозревать лекарственно-индуцированные КН следует в том случае, если установлена связь между снижением когнитивных функций и началом приема препарата. Лечение таких КН предполагает прежде всего отмену или снижение дозы ЛС и использование (при наличии) лекарственных форм с замедленным высвобождением. Для коррекции возникших КН в ряде случаев могут потребоваться когнитивный тренинг и/или специальная медикаментозная терапия. К мерам профилактики лекарственно-индуцированных КН относятся: выбор препаратов с наименьшим риском их развития, применение современных шкал для оценки вероятности возникновения данного побочного эффекта, в частности шкалы антихолинергической нагрузки.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения; нежелательные лекарственные реакции.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Куликова МИ, Остроумова ТМ и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18

Drug-induced cognitive impairment

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kulikova M.I.¹, Ostroumova T.M.², Chernyaeva M.S.³, Kochetkov A.I.¹, Parfenov V.A.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

³War Veterans Hospital Two, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

³168, Volgogradsky Prospect, Build. 1, Moscow 109472, Russia

Many classes of medications, such as antipsychotics, anticonvulsants, anticholinergics, and other commonly prescribed drugs, can cause cognitive impairment (CI). The negative effect of drugs on cognitive functions is due to the following pathophysiological mechanisms: a reduction in neuronal excitability, an increase in gamma-aminobutyric acid activity, and decreases in enzyme activity, the number of receptors, cerebral perfusion, as well as brain atrophy; moreover, a number of mechanisms have not been fully studied. An important role in the development of drug-induced CI is played by predisposing (senility or childhood, brain damage, chronic diseases, functional disorders, genetic causes, initial cognitive decline, polypragmasia), and precipitating (acute diseases, infections, metabolic disorders, dehydration, acute urinary retention, malnutrition, environmental influences, etc.) factors. The dose of a drug, the duration of its use is of absolute value. There is a need for the differential diagnosis of CI induced by drugs and CI directly related to the diseases, for which these drugs are prescribed. Drug-induced CI should be suspected if an association is established between a decline of cognitive functions and the start of drug intake. The treatment of this CI involves primarily dose withdrawal or reduction and the use of sustained-release dosage forms, if available. In some cases, cognitive training and/or special drug therapy may be required to correct the CI that has occurred. The measures to prevent drug-induced KI include the choice of the lowest-risk drugs, the use of current side-effect rating scales, in particular an anticholinergic burden scale.

Keywords: cognitive impairment; drug-induced cognitive impairment; adverse drug reactions.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kulikova MI, Ostroumova TM, et al. Drug-induced cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18

Когнитивные нарушения (КН) могут быть следствием ряда заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА), сердечно-сосудистую патологию, лобно-височную дегенерацию, а также приема различных веществ, в том числе лекарственных средств (ЛС) [1–4]. Терапия некоторыми ЛС может спровоцировать развитие как умеренных, так и выраженных КН (деменции), а также делирия [3]. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных КН, представлены в табл. 1. На фоне терапии отдельными ЛС, например опиатами, эта нежелательная побочная реакция (НПР) проявляется достаточно быстро [3]. Негативное влияние на когнитивные функции других ЛС нередко обнаруживается только при длительном применении, например снижение скорости когнитивных процессов при приеме феноталбита [3].

Эпидемиология

Точных эпидемиологических данных о частоте лекарственно-индуцированных КН нет в связи с большим разнообразием ЛС, способных вызывать когнитивный дефицит, неоднородностью клинико-демографических характеристик пациентов, включенных в разные исследования, посвященные данному вопросу, а также различиями в методологии тестирования когнитивных функций [3]. По данным E. V. Larson и соавт. [4], при обследовании 308 амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые изначально имели КН, у 11,4% развились НПР в виде когнитивного снижения.

Патофизиологические механизмы

Механизмы лекарственно-индуцированных КН приведены в табл. 1. Некоторые познавательные процессы в головном мозге протекают под контролем сознания человека. Возникло предположение, что проводящие пути, в которых в качестве медиатора выступает ацетилхолин, регулируют осознанное мышление и его интенсивность. Антихолинэргические препараты (АХП) используются в качестве противорвотных, противопаркинсонических и спазмолитических средств и непосредственно связаны с когнитивным снижением. Помимо этого, многие другие ЛС различных классов обладают антихолинэргической активностью: трициклические антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные, антиаритмические препараты. Ухудшение памяти у пациентов с БА или болезнью Паркинсона (БП) с развитием деменции связана в том числе со значительным снижением кортикальной холинэргической проводимости из-за потери клеток базальных ядер. Действие ацетилхолина в коре головного мозга и таламусе и взаимодействия между нейротрансмиттерами (ацетилхолином, ГАМК, глутаматом) являются центральным звеном для осуществления осознанного мышления. При гистологическом изучении тканей мозга у пациентов старше 70 лет с диагнозом БП применение АХП более 2 лет вдвое увеличивало плотность амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений [3].

Антиконвульсанты снижают возбудимость, поэтому также могут ухудшать когнитивные функции. Высокие концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови оказывают одновременное воздействие как на функции, так и на морфологию мозга, возможно, вследствие влияния на секрецию гормонов гипофизом, гипераммониемии или нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5]. Гистологическое изучение мозга крыс, получавших фенитоин, феноталбитал, вальпроевую кислоту, вигабатрин, диазепам или клоназепам, выявило апоптотическую нейродегенерацию, тогда как на фоне применения карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама и топирамата подобные изменения не обнаружены [6–8]. Кроме того, антиконвульсанты могут нарушать развитие головного мозга плода, так как снижают нейро- и синаптогенез [7].

В нейронах гиппокампа, играющего важную роль в процессах памяти, имеется большое количество кортико-стероидных рецепторов. Глюкокортикостероиды ингибируют транспорт глюкозы в клетки на 25–30%, усугубляя снижение уровня аденозинтрифосфата после ишемии или гипогликемии [3]. Это уменьшает способность клетки подавлять процессы, ведущие к гибели нейронов. В нескольких исследованиях дети с острой лимфобластной лейкемией, принимавшие дексаметазон, имели худшие результаты когнитивного тестирования, чем дети, получавшие преднизолон. Полагают, что дексаметазон может оказывать более нейротоксическое действие в связи с меньшим связыванием с белками плазмы и наличием в его химической структуре атома фтора. Нарушение содержания липидов мембран мозговых клеток и синаптическая передача в нейронах гиппокампа ассоциированы с фторид-анионами [3].

Значительное снижение когнитивных функций выявлено у пациентов со злокачественными опухолями [3]. Среди возможных причин этого рассматривают психологические и социальные факторы, которые непосредственно связаны с диагнозом онкологического заболевания, а также физиологическое воздействие медикаментозной терапии злокачественного новообразования, особенно препаратов, проникающих через ГЭБ. В результате наблюдаются снижение функциональной коннективности, нарушение регуляции концентрации провоспалительных цитокинов и непосредственные цитотоксические эффекты [3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) через реакции гиперчувствительности могут вызывать асептический менингит. Так, развитие асептического менингита было зафиксировано на фоне приема диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, напроксена, сулиндака и толметина. Эта НПР может быть связана с липофильностью данных препаратов, которая обуславливает их проникновение через ГЭБ [3].

Факторы риска

Выделяют несколько предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития лекарственно-индуци-

Таблица 1. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием/усугублением КН (адаптировано из [3] с дополнениями)

Класс ЛС/ препарат	Частота	Механизм действия	Уровень доказатель- ности
Для андроген- депривационной терапии	Неизвестна	Дигидротестостерон является мощным метаболитом тестостерона, связывающимся с более высокой аффинностью с рецепторами андрогена, которые функционируют как фактор транскрипции. РНК рецептора андрогена экспрессируется в префронтальной коре, теменной доле и гиппокампе — областях мозга, ответственных за память и высшие когнитивные функции. Мужской эстроген (образующийся в результате ароматизации тестостерона) также связывается с участками в гиппокампе и префронтальной коре, увеличивая серотонинергическую и холинергическую активность, которая поддерживает нервную систему и изменяет уровень липо-протеинов с целью снижения риска церебральной ишемии	В
АХП	18–20%	Возраст-ассоциированная потеря ацетилхолина и холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта; аккумуляция бета-амилоидных пептидов в коре, гиппокампе, миндалевидном теле	А
Антиаритмики: амиодарон, дигоксин, лидокаин	Неизвестна	Снижение церебральной перфузии	С
Противовирусные: ацикловир	Неизвестна	Изучен недостаточно, предполагается, что причиной является повышение концентрации 9-карбоксиметоксиметилгуанина, основного метаболита ацикловира	С
Противотуберкулез- ные: изониазид	Неизвестна	Уменьшение концентрации ГАМК вследствие ингибирования метаболизма пиридоксина и накопления глутаминовой кислоты; нейротоксическое действие метаболита	С
Антиретровирусные	Неизвестна	—	С
Антиконвульсанты, в том числе:	Неизвестна	Сокращение нейрональной возбудимости; снижение экспрессии нейротрофинов и бета-эстрадиола, порождающих дозозависимую внутриутробную нейродегенерацию (апоптоз) у плода	В
фенобарбитал	Неизвестна		В
топирамат	35% у взрослых пациентов, 7–71% у детей		А
вальпроевая кислота	22%		В
Противоопухолевые, в том числе:	4–75%	Лейкоэнцефалопатия; прямое цитотоксическое действие; цитокин-индуцированное воспаление; индуцированные химиотерапией анемия и менопауза; генетические факторы риска; укорочение длины теломер; снижение активности нейротрансмиттеров и функциональной коннективности	А
циклофосфамид, тиотепа, карбоплатин	25%		А
Антипсихотики	Неизвестна	Снижение уровня холинергического фермента холинацетилтрансферазы; уменьшение содержания никотиновых и мускариновых рецепторов благодаря антагонистическому воздействию на D ₂ -дофаминергические рецепторы; снижение уровня фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга	В
Противопаркинсо- нические	Неизвестна	Снижение кортикальной холинергической проводимости из-за потери клеток базальных ядер	С
Бензодиазепины	22,2%	Усиление активности ГАМК	В
Барбитураты		Усиление активности ГАМК; снижение тока кальция, ведущее к подавлению возбуждения (под действием тока кальция возникают деполяризация мембраны и возбуждающая активность); уменьшение числа фетальных нейронов, длины и частоты ветвления дендритов	А
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	0,5%	Гипонатриемия, вызванная неадекватной секрецией АДГ	В
Трициклические антидепрессанты	Неизвестна	Антихолинергический и антигистаминный эффекты	В

Класс ЛС/ препарат	Частота	Механизм действия	Уровень доказатель- ности
Глюкокортикоиды	Неизвестна	Потеря клеток гиппокампа	С
НПВП	Неизвестна	Гиперчувствительный ответ 1-го и 3-го типов (асептический менингит). Ингибирование бета-окисления жирных кислот и митохондриальной «дезорганизации» (синдром Рея)	В
Антагонисты H ₂ -гистаминовых рецепторов	0,2% у амбулаторных пациентов, 1,6–1,9% у пациентов стационаров	Блокада H ₂ -гистаминовых рецепторов в коре и полосатом теле	В
Интерферон альфа	30–77%	Ингибирование дофаминергической активности	В
Литий	Неизвестна	Атрофия коры	В
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз	18,9–23%	Уменьшение пролиферации нервных стволовых клеток	В
Опиоиды	20–70%	Ингибирование холинергической системы; модуляция поведения микроглии и иммунных клеток, контролирующих воспаление; апоптоз микроглии и нейронов	В
Анестетики	Неизвестна	Апоптоз нейронов из-за активации каспазы и агрегации В-амилоида; фосфорилирование тау-протеина; изменения в центральной холинергической передаче через никотиновые и мускариновые рецепторы; повышение регуляции НМДА-рецепторов, вызывающей эксайтотоксичность и апоптоз, обусловленный притоком кальция	В

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; АДГ — антидиуретический гормон; НМДА — N-метил-D-аспартат. Уровни доказательности: А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В — данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С — данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

рованных КН [3]: пожилой и детский возраст; повреждение головного мозга; хронические заболевания (например, хронический алкоголизм); функциональные нарушения (психогенные расстройства); генетические факторы; наличие у пациента исходных КН; полипрагмазия. К провоцирующим факторам относятся: острые заболевания; инфекции; метаболические нарушения; дегидратация; острая задержка мочеиспускания; недоедание; факторы окружающей среды; психосоциальное неблагополучие; хирургические вмешательства; прием определенных ЛС. Сопутствующие факторы: доза и длительность приема ЛС; использование других ЛС (межлекарственные взаимодействия), а в случае лечения онкологических заболеваний — также лучевая терапия, токсические эффекты химиотерапии, в том числе анемия, повреждение сосудов и нейротоксичность [3]. Кроме того, у пациентов с инфекциями, травмами, острым инфарктом миокарда и некоторыми хроническими заболеваниями могут быть повышены концентрации препаратов в плазме крови [9]. У пожилых пациентов снижаются печеночный метаболизм ЛС, особенно реакции 1-й фазы, в частности окисление, восстановление и гидролиз, скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, канальцевая секреция и абсорбция. Пациенты старших возрастных групп также могут быть более чувствительны к воздействию некоторых препаратов из-за фармакодинамических изменений (снижение холинергической передачи, количества и чувствительности рецепторов). Прием как минимум

трех ЛС с антихолинергической активностью в течение как минимум 90 дней и более у пациентов в возрасте 65 лет и старше статистически значимо ассоциирован с диагнозом умеренных КН (отношение шансов, ОШ 2,73; 95% доверительный интервал, ДИ 1,27–5,87) по сравнению пациентами, не получающими подобных ЛС [10].

Когнитивные НПР на фоне приема многих ЛС чаще возникают при более высокой концентрации препарата в плазме крови, а также при полипрагмазии [11–13]. Так, Н.У. Park и соавт. [13] провели исследование «случай-контроль» у пациентов старше 65 лет с использованием базы данных South Korean National Health Insurance Service sample cohort database (1 025 340 пациентов, средний возраст 73,3±6,9 года) и выявили, что риск развития деменции увеличивался в зависимости от количества принимаемых ЛС. Для ряда препаратов с узким терапевтическим индексом были установлены терапевтические уровни концентрации в плазме: фенитоин (10–20 мг/л), карбамазепин (4–12 мг/л), фенобарбитал (10–40 мг/л), вальпроевая кислота (50–100 мг/л), дигоксин (0,5–2 нг/мл), теофиллин (5–15 мг/л), лидокаин (1–5 мг/л) и др. [12]. У многих пациентов наблюдаются побочные когнитивные эффекты при превышении терапевтической дозы ЛС. Поэтому дозы препаратов с узким терапевтическим индексом должны подбираться строго индивидуально для соблюдения соотношения эффективности/безопасность. Полиморфизм некоторых генов определяет наследуемые различия в метаболизме и распределе-

нии ЛС и их фармакодинамические эффекты. Полиморфизм генов, кодирующих белки-переносчики ЛС и их мишени, является причиной различий в реакции на ЛС. J.E. Cattie и соавт. [14] обнаружили, что пациенты с гепатитом С (генотип вируса 1) имели более выраженные КН во время лечения интерфероном и рибавирином по сравнению с пациентами с другими генотипами вируса.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика

Клиническая картина лекарственно-индуцированных КН разнообразна и может включать в себя как острые, так и хронические КН — прежде всего, нарушения внимания, памяти, управляющих функций [15]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут отмечаться атрофия коры головного мозга, диффузные гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга, расширение желудочков, кальцификаты [16]. Прием АХП ассоциирован со снижением памяти, а наиболее распространенными негативными эффектами антиконвульсантов в отношении КН являются замедление психомоторных процессов, ухудшение памяти [17].

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированных и прочих КН сопряжена с большими сложностями, поскольку обычно ЛС, вызывающие лекарственно-индуцированные КН, назначают для лечения заболеваний, которые сами по себе являются этиологическими факторами КН. Наиболее распространенные причины КН — БА, сосудистые КН, БП, деменция с тельцами Леви, лобно-височные деменции и рассеянный склероз [4, 18]. КН при хроническом алкоголизме могут быть обусловлены плохим питанием и/или дефицитом витаминов группы В [3]. Острые и хронические инфекции, метаболические и эндокринные нарушения (дегидратация, гипераммониемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипотиреоз, болезни почек, печеночная недостаточность, гипоксемия) также могут негативно влиять на когнитивные функции и должны быть исключены [12, 19, 20].

Лабораторные и инструментальные исследования у пациентов с КН должны включать: оценку функции щитовидной железы, уровня витамина В₁₂, развернутый анализ крови, анализ электролитного состава, компьютерную томографию/МРТ, исключение венерических заболеваний, ВИЧ, рентгенограмму грудной клетки, люмбальную пункцию, определение функции печени и почек, концентрации аммония в плазме, тесты на наличие в моче токсических веществ, тяжелых металлов, консультацию психиатра, электроэнцефалограмму [12, 19, 20].

Лечение

Лечение лекарственно-индуцированных КН предполагает прежде всего отмену препарата, который вызвал данную НПР, или снижение его дозы, когда полностью прекратить прием ЛС невозможно, с последующим контрольным тестированием когнитивных функций [3]. Если у ЛС имеется специальная лекарственная форма с замедленным высвобождением, целесообразно рассмотреть возможность ее применения, поскольку у таких форм пик концентрации препарата в сыворотке крови менее выражен и, следовательно, меньше риск развития побочных эффектов. Для коррекции возникших КН в ряде случаев могут потребоваться когнитивный тренинг и/или назначение специальной медикаментозной терапии [3].

Профилактика

Меры, которые необходимо использовать для снижения риска развития лекарственно-индуцированных КН, сводятся к следующему [3]: коррекция дозы ЛС у пациентов с нарушением функции печени или почек (согласно инструкции по применению препарата); использование минимально эффективных доз ЛС, постепенное титрование дозы ЛС; назначение альтернативных ЛС с минимальным риском развития КН; уменьшение общего числа принимаемых ЛС (стратегия борьбы с полипрагмазией); учет межлекарственного взаимодействия; мониторингирование концентраций определенных ЛС в плазме крови.

При терапии такими ЛС, как антиконвульсанты и препараты лития, необходим постоянный контроль их концентрации в плазме крови для поддержания ее определенного значения. В исследовании E.T. Cirulli и соавт. [21], включавшем 158 здоровых добровольцев, у которых оценивали влияние топирамата на индукцию КН, наибольшее значение имела именно концентрация препарата в плазме крови — она различалась в 55 раз! КН на фоне лечения некоторыми препаратами не возникают, если их доза увеличивается постепенно. Это относится, например, к топирамату, терапия которым должна начинаться с малой дозы с постепенным ее титрованием до необходимой в течение 1–2 мес [22].

Следующая стратегия предотвращения развития лекарственно-индуцированных КН заключается в использовании препаратов с наименьшим риском их развития. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 2860 пациентов с эпилепсией наиболее выраженные побочные эффекты в виде КН были ассоциированы с приемом топирамата — 18,5% (95% ДИ 1,78–7,49%) и фентоина — 11% (95% ДИ 1,08–3,77%), а наименьший риск развития КН был у больных, принимавших габапентин, прегабалин и карбамазепин [23].

Перед добавлением к лечению каждого нового ЛС следует обязательно проанализировать возможные межлекарственные взаимодействия и дополнительные фармакодинамические эффекты. Также очень важным направлением является борьба с полипрагмазией [24]. Одним из действенных инструментов предупреждения полипрагмазии служат шкалы антихолинергической нагрузки [24, 25]: Cornahan, USA (2006); Ancelin, France (2006); Han, USA (2008); Rudolph, USA (2008); Boustani, USA (2008); Ehrt Norway (2010); Sittironnarit, Australia (2011), а также шкала ACB (Anticholinergic Burden Scale) [26, 27], которая является самой распространенной. Эта шкала создана в 2008 г., обновлена в 2012 г. [24–28] и считается наиболее полной, так как содержит 500 ЛС, чаще всего назначаемых в системе медицинского обслуживания ветеранов Бостона. Каждое ЛС, входящее в список, обладает баллом в зависимости от степени антихолинергической нагрузки и, соответственно, нахождения в одной из трех шкал (табл. 2). Согласно шкале ACB, степень антихолинергической нагрузки подразделяется на умеренную (1 балл) и значительную (2 и 3 балла) [24–28].

Исследования выявили, что риск КН у пациентов, имеющих даже 1 балл по шкале ACB, повышается в 1,45 раза по сравнению с теми, у кого нет антихолинергической нагрузки [29]. В работе I. Carrière и соавт. [30] участвовали 6912 пациентов, 529 (7,5%) из которых принимали АХП, при этом

Таблица 2. Рейтинг ЛС по шкале АСВ [24–28]

Уровень 1: имеются потенциальные антихолинергические свойства, выявленные в экспериментальных исследованиях по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами	Уровень 2: иногда отмечались антихолинергические НПР, как правило, при применении в высоких дозах (клинические исследования)	Уровень 3: явные антихолинергические НПР, вплоть до делирия, при применении в средних дозах (клинические исследования)
Алпразолам Арипипразол Атенолол Бупропион Варфарин Венлафаксин Галоперидол Гидрокортизон Гидролазин Дезлоратадин Диазепам Дигоксин Дипиридамол Изосорбид Каптоприл Кодеин Колхицин Левометилтиазин Лоперамид Лоратадин Метопролол Морфин Нифедипин Преднизон Ранитидин Рисперидон Теofilлин Триамтерен Фентанил Флувоксамин Фуросемид Хинидин Хлорталидон Цетиризин Циметидин	Амантадин Карбамазепин Меперидин Препараты белладонны	Амитриптилин Атропин Гидроксизин Гиосциамин Дезопирамид Доксепин Доксиламин Кветиапин Клемастин Клозапин Кломипрамин Метоклопрамид Нортриптилин Оланзапин Пароксетин Перфеназин Скополамин Тиоридазин Хлопромазин Хлорфенирамин

6,9% больных одновременно получали 2 АХП, а 1,5% – 3. По данным однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на возраст, образование и исходный когнитивный статус, у женщин выявлена статистически значимая ассоциация между приемом АХП и более низким баллом по Isaacs Set Test (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,16–1,86; $p=0,002$) и краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,00–1,60; $p=0,05$). По данным многофакторной логистической регрессии, у женщин обнаружены статистически значимые линейные связи между приемом АХП и более низким баллом по Isaacs Set Test ($p=0,003$), а у мужчин – по Benton Visual Retention Test – BVRT ($p=0,01$). Эти же результаты сохранились и после поправки на наличие заболеваний, для лечения которых были назначены АХП: у женщин – по шкале Isaacs Set Test (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,11–1,79; $p=0,006$), у мужчин – по BVRT (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,08–2,47; $p=0,02$).

У пациентов в возрасте 80 лет и старше с артериальной гипертензией, принимавших АХП, выявлен статистически значимо меньший балл по КШОПС (медиана, Ме 21 [18–23] балл) по сравнению с аналогичной группой пациентов, не использовавших такие ЛС (Ме 22,5 [20–26] балла), $p=0,040$ [31]. Подобные результаты были получены для бостонского теста называния (Ме 27 [25–30] и

30 [28–31] слов соответственно; $p=0,014$) и теста Adas-cog (Ме 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно; $p=0,030$). Особый интерес представляют данные о том, что у этих пациентов прием АХП, соответствующий даже 1 баллу по шкале антихолинергической нагрузки, ассоциирован с худшими результатами когнитивных тестов. Так, при делении пациентов на группы в зависимости от отсутствия антихолинергической нагрузки (1-я группа, Ме среднего возраста 85 [81–88] лет) либо ее минимального наличия – 1 балл (2-я группа, Ме среднего возраста 86,5 [83–89] года) были получены следующие результаты: пациенты 2-й группы называли статистически значимо меньшее количество слов в бостонском тесте называния (Ме 27,5 [25–30] и 30 [28–31] слов соответственно; $p=0,014$). Суммарный балл по шкале Adas-cog у них также оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 1-й группы (соответственно Ме 17,7 [13,3–20,7] и 12,7 [11–14,6] балла; $p=0,024$) [31].

АХП ослабляют или прекращают взаимодействие ацетилхолина с мускариновыми рецепторами [24]. Известно, что холинергические рецепторы подразделяют на два типа – мускариновые и никотиновые [32]. Мускариновые рецепторы, в свою очередь, имеют пять подтипов, из которых наиболее изучены следующие: М1 – нейроны ЦНС, парietальные

клетки слизистой оболочки желудка, энтерохромаффинные клетки; М2 — кардиомиоциты; М3 — экзокринные железы, гладкие мышцы, эндотелий кровеносных сосудов. Несмотря на недостаточную изученность М4- и М5-рецепторов, известно, что в ЦНС имеются рецепторы всех пяти подтипов [32]. Ацетилхолин принадлежит важная роль и как медиатору ЦНС: он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, поэтому изменения в обмене ацетилхолина могут привести к нарушению функций головного мозга. Ацетилхолиновая система головного мозга напрямую связана с таким явлением, как синаптическая пластичность — способность синапса усиливать или снижать выделение нейромедиатора в ответ на увеличение или уменьшение его активности [32]. Синаптическая пластичность является важным процессом для нормального когнитивного функционирования (память, обучение и т. д.) [33].

Основные когнитивные НПП на фоне приема ЛС с антихолинэргической нагрузкой связаны со снижением

памяти, способности к планированию и решению проблем [34, 35], а также с эмоциональным состоянием пациентов [36]. У пациентов пожилого и старческого возраста необходимо снижать риск возможного негативного влияния на когнитивные функции. Именно поэтому применение в клинической практике шкалы антихолинэргической нагрузки может значительно улучшить прогноз в отношении состояния когнитивных функций у таких пациентов.

Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированные КН могут возникать на фоне приема ряда ЛС разных групп. В связи с этим необходимо повышать информированность практикующих врачей, прежде всего неврологов, терапевтов, врачей общей практики, о факторах риска их развития, методах адекватной профилактики, ранней диагностики и коррекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захаров ВВ. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5-10. [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2): 5-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-77
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsi. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias. Practical guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
- Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases. 3rd edition. Eurospan; 2018. 1200 p.
- Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):169-173. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-169
- Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, et al. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia*. 1998;39(1):27-32. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01270.x
- Ransom BR, Elmore JG. Effects of antiepileptic drugs on the developing central nervous system. *Adv. Neurol.* 1991;55:225-37.
- Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res*. 2015 Aug;114:89-97. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.04.016. Epub 2015 May 2.
- Bittigau P, Siffringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 12;99(23):15089-94. Epub 2002 Nov 4.
- Boggs JG. Elderly patients with systemic disease. *Epilepsia*. 2001;42(6):18-23. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.08007.x
- Cai X, Campbell N, Khan B, et al. Chronic Anticholinergic Use and the Aging Brain. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):377-85. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.005. Epub 2012 Nov 22.
- Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017 Jun;39(6):464-469. doi: 10.1016/j.braindev.2017.01.006. Epub 2017 Feb 13.
- Lee M; American Society of Health-System Pharmacists. Basic skills in interpreting laboratory data. American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
- Park HY, Park JW, Song HJ, et al. The association between polypharmacy and dementia: A nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017 Jan 5;12(1):e0169463. doi: 10.1371/journal.pone.0169463. eCollection 2017.
- Cattie JE, Letendre SL, Woods SP, et al; Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *J Neurovirol*. 2014 Dec;20(6):561-70. doi: 10.1007/s13365-014-0265-3. Epub 2014 Oct 18.
- American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with altered mental status. *Ann Emerg Med*. 1999 Feb;33(2):251-81.
- Frucht S, Greene PE. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):156; author reply 156-7.
- Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychol Rev*. 2007 Dec;17(4):413-25. Epub 2007 Oct 18.
- 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). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. (In Russ.)] doi:10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
- Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill; 2001.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al; Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2542-54.
- Cirulli ET, Urban TJ, Marino SE, et al. Genetic and environmental correlates of topiramate-induced cognitive impairment. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):e5-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03322.x. Epub 2011 Nov 16.
- Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1167-78. doi: 10.1111/j.15281157.2000.tb00322.x
- Javed A, Cohen B, Detyniecki K, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*. 2015 Jul;29:34-40. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.013. Epub 2015 Mar 24.
- Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Санкт-Петербург: Профессия; 2016. 224 с. [Sychev DA. *Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya* [Polypragmasia in clinical practice: problems and solutions]. Saint-

- Petersburg: Professiya; 2016. 224 p.].
25. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25;15:31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9.
 26. Boustani M, Campbell N, Munger S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320. doi:10.2217/1745509X.4.3.311
 27. Campbell N, Maidment I, Fox C, et al. The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61(S1):142-143. doi:10.1111/jgs.2013.61.issue-s1
 28. http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB_scale_-_legal_size.pdf
 29. Han L, McCusker J, Cole M, et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 23;161(8):1099-105.
 30. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1317-24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229.
 31. Остроумова ОД, Куликова МИ, Сычев ДА и др. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246-57. [Ostroumova OD, Kulikova MI, Sychev DA, et al. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25(3):246-257. (In Russ.)].
 32. Шмидт Р, Тевс Г. Физиология человека. Москва: Мир; 2005. 314 с. [Shmidt R, Tevs G. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. Moscow: Mir; 2005. 314 p.].
 33. Newman EL, Gupta K, Climer JR, et al. Cholinergic modulation of cognitive processing: Insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci*. 2012 Jun 13;6:24. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00024. eCollection 2012.
 34. Risacher RS, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):721-32. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0580.
 35. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, et al; AIBL research group. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: Results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8. doi: 10.1159/000325171. Epub 2011 Mar 9.
 36. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции. 4-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii* [Diagnosis and treatment of dementia]. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 256 p.].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/29.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
 Куликова М.И. <https://orcid.org/0000-0001-5107-8834>.
 Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X3>.
 Черняева М.С. <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>
 Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
 Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Ботулинотерапия постинсультной спастичности руки в сочетании с мультимодальной стимуляцией

Луцик В.Н.¹, Слюнькова Е.В.¹, Котов С.В.¹, Мисиков В.К.¹, Бирюкова Е.В.²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва

¹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ²Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5А

Постинсультная спастичность (ПС) встречается у большинства пациентов, перенесших инсульт, и способствует формированию болевого синдрома, контрактур, что значительно ухудшает восстановление утраченных двигательных функций (ДФ) и качество жизни больного.

Цель исследования — оценить эффективность комбинации ботулинического токсина А (БТА) и мультимодальной стимуляции у больных с ПС руки.

Пациенты и методы. В исследование включено 84 пациента (от 18 до 85 лет) с ПС после ишемического инсульта давностью от 1 мес до 1 года. В основной группе (n=56) комплексному восстановительному лечению предшествовало применение БТА, тогда как в контрольной группе (n=28) мультимодальная реабилитационная терапия проводилась без использования БТА. Неврологический дефицит оценивали до и после лечения по шкалам Эшворта (mAS), Fugl–Meyer (FM), британской шкале оценки мышечной силы, шкале ARAT, индексу Бартел, модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты и обсуждение. Выявлено статистически значимое уменьшение спастичности в основной группе по mAS на фоне применения БТА по сравнению с контрольной группой (медиана, Ме 1 [1; 2] и 2 [2; 3] балла соответственно; p=0,0003). Отмечено улучшение ДФ руки по шкале FM в основной группе по сравнению с контрольной (Ме 29,5 [20; 42] и 21 [13,5; 31,5] балл соответственно; p=0,008) и шкале ARAT в основной и контрольной группах (14,5 [7; 27] и 3 [0; 12] балла соответственно; p=0,0004).

Показано, что у пациентов с ПС верхней конечности применение БТА перед проведением курса реабилитации с использованием мультимодальной стимуляции было статистически значимо эффективнее, чем аналогичные курсы нейрореабилитации без предшествующей терапии БТА. Полученные результаты могут быть использованы в рутинной практике невролога при планировании реабилитации для более эффективного и обоснованного лечения пациентов с ПС руки.

Заключение. Установлена эффективность включения БТА в мультимодальную стимуляцию у пациентов с ПС.

Ключевые слова: постинсультная спастичность; ишемический инсульт; ботулинотерапия; комплексная реабилитация; мультимодальная стимуляция.

Контакты: Василий Николаевич Луцик; vasilius_2006@mail.ru

Для ссылки: Луцик ВН, Слюнькова ЕВ, Котов СВ и др. Ботулинотерапия постинсультной спастичности руки в сочетании с мультимодальной стимуляцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):19–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-19-23

Arm spasticity after stroke: botulinum toxin therapy in combination with multimodal stimulation

Lutsik V.N.¹, Slyunkova E.V.¹, Kotov S.V.¹, Misikov V.K.¹, Biryukova E.V.²

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow

¹61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ²5A, Butlerov St., Moscow 117485, Russia

Post-stroke spasticity (PS) occurs in most patients with stroke and contributes to the development of pain syndrome and contractures, which substantially impairs the restoration of lost motor functions (MFs) and the quality of life of the patient.

Objective: to evaluate the efficacy of a combination of botulinum toxin A (BTA) and multimodal stimulation in patients with arm PS.

Patients and methods. The investigation enrolled 84 patients aged 18 to 85 years with PS, who had experienced ischemic stroke (IS) 1 month to 1 year before. In the study group (n=56), complex rehabilitation treatment was preceded by the use of BTA, while in the control group (n=28), multimodal rehabilitation therapy was performed without using BTA. Before and after treatment, neurological deficit was evaluated using the modified Ashworth scale (MAS), the Fugl–Meyer (FM) assessment scale, the British muscle strength grading scale, the Action Research Arm Test (ARAT), the Barthel index, and the modified Rankin scale.

Results and discussion. According to MAS, there was a statistically significant spasticity reduction after BTA use in the study group compared to the control one (median 1 [1; 2] and 2 [2; 3] scores, respectively; p=0.0003). According to the FM scale, an improvement in arm MFs was noted in the study group compared to the control one (median 29.5 [20; 42] and 21 [13.5; 31.5] scores, respectively; p=0.008) and according to the ARAT scale this was observed in the study and control groups (14.5 [7; 27] and 3 [0; 12] scores, respectively; p=0.0004).

In patients with upper limb PS, the use of BTA before a rehabilitation cycle using multimodal stimulation was shown to be statistically significantly more effective than the similar neurorehabilitation cycles without prior BTA therapy. The findings can be used in the routine practice of a neurologist when planning rehabilitation for more effective and well-founded treatment in patients with arm PS.

Conclusion. Incorporation of BTA into multimodal stimulation was ascertained to be effective in patients with PS.

Keywords: post-stroke spasticity; ischemic stroke; botulinum toxin therapy; complex rehabilitation; multimodal stimulation.

Contact: Vasily Nikolaevich Lutsik; vasilius_2006@mail.ru

For reference: Lutsik VN, Slyunkova EV, Kotov SV, et al. Arm spasticity after stroke: botulinum toxin therapy in combination with multimodal stimulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):19–23. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-19-23

Инсульт остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. В России заболеваемость инсультом составляет около 3 случаев на 1 тыс. населения в год, а летальность — примерно 34%; только 19–20% больных, выживших после инсульта, возвращаются к работе [1–3].

Последствиями перенесенного инсульта являются когнитивные расстройства, афазия, парезы, атаксия, депрессия, боль, постинсультная спастичность (ПС) и др. [3]. Степень пареза и выраженность ПС определяют тяжесть постинсультных двигательных нарушений. Как показано в ряде исследований, у 21–39% больных ПС имеет тенденцию к развитию через 2,5–12 мес. По данным ВОЗ, распространенность ПС в мире составляет от 2%, или 200 человек на 100 тыс. больных, т. е. примерно 12 млн [4]. Оптимальным фармакологическим методом коррекции ПС считается ботулинотерапия [5].

Цель исследования — оценка эффективности использования у больных с ПС комбинации ботулинического токсина А (БТА) и мультимодальной стимуляции.

Пациенты и методы. Исследование проведено на базе неврологического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике МОНИКИ. Все участвовавшие в нем пациенты подписали информированное согласие.

Проводили общее клиническое обследование, оценку неврологического статуса и тестирование по специализированным шкалам и индексам: модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) [6]; индексу Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index, BI) [7]; шкале Fugl-Meyer Assessment Scale (FM) [8]; шкале ARAT (Action Research Arm Test, ARAT) [9]; британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sums score, MRC-SS) [10]; модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, mAS) [11]. Для верификации патологического процесса, определения локализации и размеров очагов ишемии использовали магнитно-резонансную и компьютерную томографию головного мозга. Двигательную функцию (ДФ) руки, ПС и неврологический статус оценивали (в баллах) трижды: перед началом ботулинотерапии (1-й визит, день 0); после проведения ботулинотерапии перед мультимодальной стимуляцией (2-й визит, день 28) и после окончания мультимодальной стимуляции (3-й визит, день 56).

В исследование включено 84 пациента (28 женщин и 56 мужчин; медиана — Ме — возраста — 58 [38; 81] лет), перенесших инсульт в срок от 1 мес до 1 года (Ме 8 [1; 12] мес) и проходивших курс восстановительного лечения на базе неврологического отделения МОНИКИ. Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: основную (n=56) и контрольную (n=28) в соотношении 2:1.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 85 лет; подтвержденный первичный инсульт давностью от 1 мес до 1 года; постинсультные двигательные

нарушения в руке различной степени тяжести (от грубого до легкого пареза по MRC-SS).

Критерии не включения: наличие периферического пареза в руке; наличие контрактур в паретичных конечностях; наличие соматического заболевания в состоянии суб- и декомпенсации; наличие афазии в степени, исключающей понимание пациентом инструкций; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: обострение соматического заболевания, не позволяющее пациенту продолжить исследование; повторный инсульт во время исследования; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Больные основной группы (n=56) получали комплексное восстановительное лечение, включавшее применение БТА, нейроинтерфейса «мозг — компьютер» (ИМК) + экзоскелет кисти (ЭК), лечебной физкультуры (ЛФК), физиотерапии, массажа. В контрольной группе (n=28) назначали комплексное восстановительное лечение без БТА.

Пациентам основной группы за 24–32 сут (в среднем 28 сут) до начала мультимодальной реабилитации вводили инкобобулотоксин типа А в целевые мышцы руки, участвующие в формировании спастического паттерна: *m. pectoralis major et minor*, *m. brachialis*, *m. brachioradialis*, *m. biceps brachii*, *m. pronator teres*, *m. flexor carpi radialis et ulnaris*, *m. flexor digitorum superficialis et profundus*. Препарат вводили однократно, под ультразвуковым контролем [12], в дозе 200–300 ЕД в зависимости от числа мышц, подлежащих инъекции. Безопасность БТА оценивали на основании сообщений о побочных явлениях, а осмотр на наличие дисфагии осуществляли при каждом визите.

Все данные исследований протоколировали и подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 10.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения определяли по значениям тестов Колмогорова—Смирнова, Лиллиефорса и W-критерию Шапиро—Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде количества наблюдений в группе, Ме [25-й; 75-й перцентили]. Статистическую значимость различий показателей в сравниваемых группах оценивали с использованием непараметрического критерия для независимых групп — рангового критерия Манна—Уитни, для зависимых групп — T-критерия Уилкоксона. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

Результаты. Степень выраженности ПС составила: в основной группе Ме — 3 [2; 3] балла, а в контрольной — 2 [2; 3] балла по mAS. Результаты лечения представлены в табл. 1. На момент 3-го визита выявлены статистически значимые различия (p=0,0003) между основной (на фоне применения БТА) и контрольной группой по уровню ПС (рис. 1).

Таблица 1. Спастичность верхней конечности по mAS на фоне лечения

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная — контрольная группы	р	основная группа
1-й (исходные данные)	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,088*		0,000001**
2-й (ботулинотерапия)	1,5 [1; 2]	2 [2; 3]	0,0004*		0,039***
3-й (реабилитация)	1 [1; 2]	2 [2; 2]	0,0003*		0,000000 (<0,001)****

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — значимость различий показателей между основной и контрольной группой соответственно на момент 1-го, 2-го и 3-го визитов; здесь и в табл. 2, 3: ** — значимость различий показателей в основной группе между 1-м и 2-м, *** — между 2-м и 3-м и **** — между 1-м и 3-м визитом.

ДФ руки в основной и контрольной группах исходно не имела значимых статистических различий, в результате лечения отмечены положительные сдвиги в основной группе (табл. 2). Оценка эффективности применения БТА для восстановления ДФ руки по шкале FM представлена на рис. 2. Динамика ДФ руки по шкале ARAT отражена в табл. 3. В основной группе наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению движений в руке на протяжении всего исследования. Тогда как в контрольной группе такой динамики не прослеживалось (рис. 3). У пациентов основной группы удалось достигнуть достоверного улучшения ДФ руки по шкале ARAT при проведении мультимодальной реабилитации с предшествующей ботулинотерапией.

Обсуждение. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях получено достаточно данных, доказывающих эффективность и безопасность применения ботулотоксина при спастичности [13, 14]. Место ботулинотерапии в лечении взрослых больных со спастичностью было официально определено Европейским консенсусом по использованию БТА [5]. Препараты ботулотоксина имеют степень доказательности А для снижения спастичности и улучшения пассивной функции конечности [15]. Однако работ, описывающих применение БТА в составе мультимодальной реабилитации у пациентов с ПС руки, нет ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

В нашем исследовании после терапии БТА в основной группе выявлено статистически значимое снижение показателей спастичности по mAS, которое стало еще более выраженным после проведения мультимодальной реабилитации. Применение ботулинотерапии у больных основной группы позволило начать процесс реабилитации с более низкого уровня ПС руки по сравнению с группой контроля. Благодаря применению БТА у пациентов основной группы отмечалась также и более высокая степень ДФ руки к началу реабилитации.

Таблица 2. Показатели ДФ руки по шкале FM (максимально 66 баллов)

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная — контрольная группы	р	основная группа
1-й (исходные данные)	16,5 [12; 22]	17 [10,5; 23]	0,577*		0,000000 (<0,001)**
2-й (ботулинотерапия)	21 [15; 30]	17 [10,5; 23]	0,018*		0,000000 (<0,001)***
3-й (реабилитация)	29,5 [20; 42]	21 [13,5; 31,5]	0,008*		0,000000 (<0,001)****

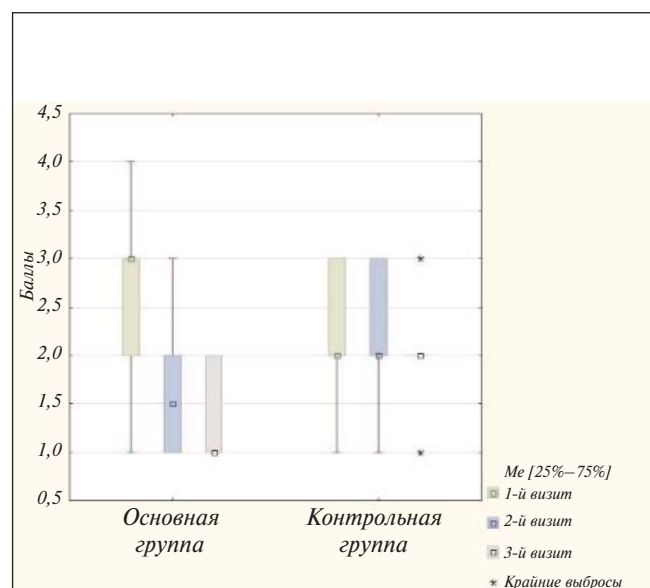


Рис. 1. Оценка ПС руки по mAS

Одной из современных тенденций в терапии инсульта является использование мультимодальной стимуляции. Восстановление ДФ руки должно проводиться неврологом в тесном сотрудничестве с другими специалистами — реабилитологами, психотерапевтами, врачами ЛФК, логопедами.

При отсутствии адекватной терапии и длительно сохраняющейся ПС в опорно-двигательном аппарате развиваются вторичные изменения (контрактуры, атрофия, фиброз, деформация суставов верхней конечности), формируется устойчивый болевой синдром и, как следствие, утрачиваются функции конечности [16]. ПС руки, в частности мышц кисти, значительно ограничивает ее функциональные возмож-

Таблица 3. Показатели ДФ руки по шкале ARAT

Визит	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=28)	основная — контрольная группы	p	основная группа
1-й (исходные данные)	4 [1; 9]	2 [0; 7,5]	0,235#	0,00000 (<0,001)**	
2-й (ботулинотерапия)	6 [4; 18]	2 [0; 7,5]	0,0006##	0,00000 (<0,001)***	
3-й (реабилитация)	14,5 [7; 27]	3 [0; 12]	0,0004###	0,00000 (<0,001)****	

Примечание. Значимость различий показателей между основной и контрольной группой: # — на момент 1-го визита; ## — между значениями при 2-м визите в основной группе и 3-м визите в контрольной; ### — на момент 3-го визита.

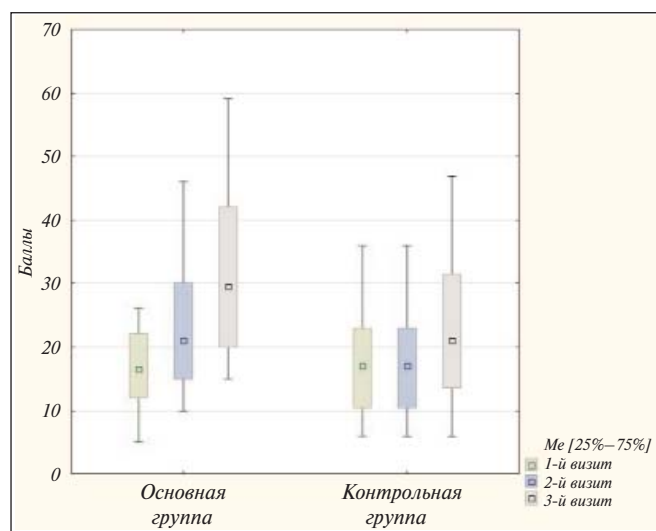


Рис. 2. Оценка ДФ руки по шкале FM

ности. У 15% больных, перенесших инсульт, данное состояние наблюдается в раннем восстановительном периоде и у 36% — в позднем [17]. К сожалению, несмотря на очевидную важность коррекции ПС руки, далеко не все специалисты амбулаторного профиля имеют представление о необходимости, возможностях и сроках разработки адекватной терапевтической тактики как значимой реабилитационной программы по восстановлению движений верхней конечности [18, 19]. Профилактика и снижение ПС руки позволяют улучшить ее функциональную активность, предупредить формирование контрактур и аномальных положений, которые ухудшают качество жизни больных, перенесших инсульт [20].

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с ПС верхней конечности применение БТА перед проведением курса реабилитации с использованием мультимодальной стимуляции, включающей ИМК + ЭС, оказалось статистически значимо эффективнее, чем аналогичные курсы нейрореабилитации без предшествующей терапии БТА. При этом у больных основной группы наблюдались статистически значимое снижение спастичности по mAS, а также улучшение показателей ДФ руки по шкалам FM и ARAT. Полученные нами результаты согласуются с

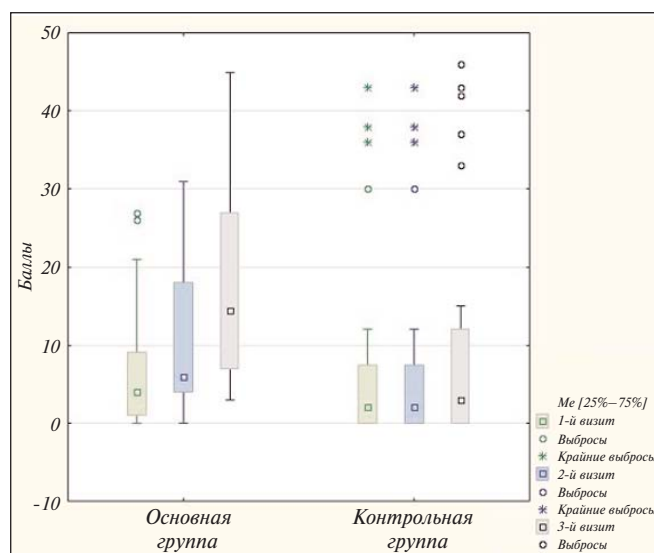


Рис. 3. Оценка ДФ руки по шкале ARAT

данными других открытых испытаний БТА при терапии ПС верхней конечности [21, 22] и могут быть использованы в рутинной практике невролога при планировании реабилитации для более эффективного и обоснованного лечения пациентов с ПС руки.

К ограничениям исследования можно отнести малую выборку пациентов в обеих группах, отсутствие повторных реабилитационных циклов, а также динамического наблюдения.

Заключение. Применение БТА на предварительном этапе позволило начать процесс реабилитации с более низкого уровня ПС руки у больных с инсультом, причем уменьшение спастичности паретичной руки повысило эффективность комплексной реабилитации. Анализ показателей по mAS в основной группе продемонстрировал статистически значимую эффективность снижения спастичности, удалось также достигнуть отчетливого улучшения ДФ руки по шкалам FM и ARAT благодаря проведению ботулинотерапии. Таким образом, уменьшение спастичности паретичной руки у больных после инсульта позволяет расширить окно реабилитационных возможностей и повысить эффективность нейрореабилитации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brainin M. Poststroke Spasticity: Treating to the disability. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2): S1-4. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182762379.
2. Ключихина ОА, Стаховская ЛВ. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013;(6-1): 63-9. [Klochikhina OA, Stakhovskaia LV. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;(6-1):63-9. (In Russ.)].
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
4. Urban PP, Wolf T, Uebele M. Occurrence and cervical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):2016-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581991. Epub 2010 Aug 12.
5. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303.
6. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-15.
7. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5.
8. Fugl-Meyer AR, Jäskö L, Leyman I, et al. The poststroke hemiplegic patient. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
9. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 1981; 4(4):483-92.
10. John J. Grading of muscle power: comparison of MRC and analogue scales by physiotherapists. *Medical Research Council. Int J Rehabil Res*. 1984; 7(2):173-81.
11. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206-7.
12. Котов СВ, Мисиков ВК, Коваленко АП и др. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Верхняя конечность. Методическое руководство. Москва: Либрайт; 2015. [Kotov SV, Misikov VK, Kovalenko AP, et al. *Atlas ul'trazvukovoi vizualizatsii myshts dlya botulinoterapii. Verkhnyaya konechnost'. Metodicheskoe rukovodstvo* [Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum therapy. Upper limb. Methodological guidance]. Moscow: Libright; 2015].
13. Sarzynska-Dlugosz I, Szczepanska-Szerej A, Druzdz A, et al. Real-world effectiveness of abobotulinumtoxinA (Dysport®) in adults with upper limb spasticity in routine clinical practice: an observational study. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54(1):90-99. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0004. Epub 2020 Jan 20.
14. Li-Chun S, Rong C, Chuan F, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 7;2019:8329306. doi: 10.1155/2019/8329306. eCollection 2019.
15. Артемьев ДВ, Орлова ОР, Моренкова АЗ. Использование ботокса в медицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;(4):46-51. [Artemyev DV, Orlova OR, Morenkova AZ. Use of Botox in medical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;(4):46-51. (In Russ.)].
16. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Спастичность как проблема двигательной реабилитации: роль миорелаксантов. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2014;(1):56-9. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Spasticity as a problem of motor rehabilitation: the role of miorelaxants. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya*. 2014;(1):56-9. (In Russ.)].
17. Ситнова МА, Есин ОР, Есин РГ. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения. *Практическая медицина*. 2014;(2):53-7. [Sitnova MA, Esin OR, Esin RG. Post-stroke shoulder pain: pathogenesis, treatment principles. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;(2):53-7. (In Russ.)].
18. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1691-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
19. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617-23. doi: 10.1007/s00702-007-0869-3. Epub 2008 Mar 6.
20. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.].
21. Хасанова ДР, Агафонова НВ. Ботулинотерапия при ранней постинсультной спастичности руки. Клиническая геронтология. 2012; 18(11-12):25-31. [Khasanova DR, Agafonova NV. Botulinotherapy in early post-stroke spasticity hands. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012;18(11-12):25-31. (In Russ.)].
22. Хатькова СЕ. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(8):92-9. [Khat'kova SE. Current trends in the use of botulinum treatment in post-stroke spasticity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112(8):92-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.02.2020/28.03.2020/3.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований №19-015-00192, участие Е.В. Бирюковой поддержано финансированием Минобрнауки России, проект RFMEFI60519X0184. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study has been supported by Russian Foundation for Basic Research Grant No. 19-015-00192. E.V. Biryukova's participation was funded by the Ministry of Education and Science of Russia, Project RFMEFI60519X0184. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Луцки В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3403-3420>

Слюнькова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6933-5437>

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

Мисиков В.К. <https://orcid.org/0000-0001-9765-0664>

Бирюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4142-6548>

Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом

Гапешин Р.А.¹, Баранцевич Е.Р.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Стучевская Т.Р.^{1,2}, Яковлев А.А.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ²Россия, 194354, Санкт-Петербург, м. Озерки, Учебный пер., 5; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) на фоне сахарного диабета (СД) встречается примерно в 9–11 раз чаще, чем в общей популяции.

Цель исследования — оценка особенностей ХВДП, протекающей на фоне СД.

Пациенты и методы. Обследовано 109 пациентов с ХВДП, доказанной согласно международным критериям EFNS/PNS. У 17 пациентов был СД 1-го или 2-го типа, остальные 92 пациента не имели СД.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с ХВДП и СД выявлены значимо более выраженный неврологический дефицит, более низкий уровень самообслуживания и меньшие сроки диагностики ХВДП, чем в группе пациентов с ХВДП без СД.

Сочетание ХВДП и СД оценивается неоднозначно. С одной стороны, есть указания на строгую корреляцию между этими состояниями, с другой — на отсутствие такой связи. Как показало наше исследование, более выраженный неврологический дефицит при СД может быть связан с дополнительным повреждающим действием хронической гипергликемии в виде нарушения метаболизма нервных волокон и ухудшения их трофики. Возникающее при ХВДП аутоиммунное поражение нервов накладывается на уже имеющиеся нарушения микроциркуляции и функции периферических нервов, тем самым усиливая их повреждение.

Заключение. Течение ХВДП на фоне СД отличается от такового «чистой» ХВДП, что должно учитываться при ведении этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; сахарный диабет; электронейромиография; невропатия; периферическая нервная система.

Контакты: Роман Андреевич Гапешин; gapeshin.ra@gmail.com

Для ссылки: Гапешин РА, Баранцевич ЕР, Руденко ДИ и др. Особенности хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):24–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-24-29

The characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with diabetes mellitus

Gapeshin R.A.¹, Barantsevich E.R.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Stuchevskaya T.R.^{1,2}, Yakovlev A.A.^{1,3}

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ²City Multidisciplinary Hospital Two, Saint Petersburg; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ²5, Uchebnyi Lane, M. Ozerki, Saint Petersburg 194354, Russia;

³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in patients with diabetes mellitus (DM) occurs approximately 9–11 times more frequently than in the general population.

Objective: to assess the characteristics of CIDP in the presence of DM.

Patients and methods. A total of 109 patients with CIDP diagnosed according to the international EFNS/PNS criteria were examined. Seventeen patients had type 1 or 2 DM; the remaining 92 patients did not.

Results and discussion. The patients with CIDP and DM were found to have significantly more obvious neurological deficit, lower levels of self-service, and a shorter time to diagnose CIDP than those with CIDP without DM.

The concurrence of CIDP and DM is ambiguously assessed. On the one hand, there are indications of a strict correlation between these conditions, and on the other, the absence of this association. Our study showed that more obvious neurological deficit in DM can be related to the additional damaging impact of chronic hyperglycemia as impaired metabolism of nerve fibers and deterioration of their trophism. The autoimmune nerve damage occurring in CIDP is superimposed on the already existing impairments in the microcirculation and dysfunction of peripheral nerves, thereby increasing their damage.

Conclusion. The course of CIDP in the presence of DM differs from that of «pure» CIDP, which should be taken into account in managing these patients.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; diabetes mellitus; electroneuromyography; neuropathy; peripheral nervous system.

Contact: Roman Andreevich Gapeshtin; gapeshtin.ra@gmail.com

For reference: Gapeshtin RA, Barantsevich ER, Rudenko DI, et al. The characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3): 24–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-24-29

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — клинически гетерогенное иммуноопосредованное заболевание периферической нервной системы с прогрессирующим или рецидивирующим течением, характеризующееся мышечной слабостью, нарушениями чувствительности в конечностях и арефлексией, развивающимися в течение 2 мес и более [1, 2].

По данным метаанализа М.С. Broers и соавт. [3], общая распространенность ХВДП составляет около 2,81 на 100 тыс. взрослого населения, ежегодная заболеваемость — 0,33 на 100 тыс. В России, по данным портала МЕД-инфо за 2011–2015 гг., распространенность ХВДП колеблется 1,24 до 1,9 случая на 100 тыс. населения [4]. ХВДП может встречаться в любом возрасте, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости у пожилых пациентов; средний возраст начала ХВДП — 47,6 года [4]. У детей заболевание наблюдается значительно реже — 0,48 случая на 100 тыс. [4].

Наиболее частым хроническим осложнением сахарного диабета (СД) является диабетическая полиневропатия, которая выявляется у 36% пациентов, страдающих СД на протяжении 10 лет и более. Однако у пациентов с СД могут отмечаться и воспалительные полиневропатии, такие как ХВДП [5].

Цель исследования — оценка влияния СД на степень тяжести, особенности диагностики и лабораторные показатели у пациентов с ХВДП.

Пациенты и методы. Обследовано 109 пациентов, находившихся на лечении в 3-м неврологическом отделении «Городской многопрофильной больницы № 2 Санкт-Петербурга и 2-м неврологическом отделении клиники Научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» с 2011 по 2020 г. Среди пациентов было 63 мужчины и 46 женщин в возрасте 26–83 лет на момент включения в исследование. Диагноз ХВДП устанавливали в соответствии с международными критериями European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS), учитывающими наличие характерной клинической картины и данные электромиографии (ЭНМГ) [6].

Критерии не включения в исследование: несоответствие диагноза международным критериям EFNS/PNS, декомпенсация соматической патологии во время нахождения в стационаре.

У 85 пациентов установлена классическая форма ХВДП, у 6 — MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Polyneuropathy), у 7 — сенсорная, у 5 — моторная, у 5 — DADS (Distal Acquired Demyelinating Symmetric Polyneuropathy) и у 1 — фокальная форма. Заболевание дебютировало у 25 пациентов в молодом возрасте — 18 лет — 44 года ($34,96 \pm 1,54$ года), у 53 в среднем — 45–59 лет ($52,34 \pm 0,65$ года) и у 31 в пожилом и старческом — 60 лет — 82 года ($67,52 \pm 1,18$ года). ХВДП впервые выявлена у 73 па-

циентов, остальные 36 больных уже имели диагноз ХВДП на момент поступления (у 29 из них было ремиттирующее течение заболевания и у 7 — прогрессирующее). Из 109 пациентов 61 поступил вне обострения, 48 — в связи с ухудшением состояния. В 42 случаях были назначены глюкокортикоиды перорально в максимальной дозе до 60–70 мг/сут с последующим постепенным ее снижением в течение 6 мес, в 37 — сеансы плазмафереза с фильтрацией 200–220 мл плазмы за 4–5 сеансов в течение 2 нед с/без гормональной терапии, в 14 — инфузии внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,4 мг/кг массы тела на протяжении 5 дней и в 42 — неспецифическая нейрометаболическая терапия. Пациенты, получавшие неспецифическую терапию, находились в стабильном состоянии (в межприступном периоде), их госпитализировали планово, ранее им назначали специфическую терапию во время нахождения в стационаре либо на амбулаторном этапе после выписки.

Проводили неврологический осмотр с оценкой тяжести состояния по шкалам NIS (Neuropathy Impairment Scale), MRC (Medical Research Council), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) и уровня самообслуживания по шкале Бартел. Комплексное лабораторное исследование включало клинический анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови с определением уровня натрия, калия, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, глюкозы, креатинина, общего белка, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, щелочной фосфатазы (ЩФ), тиреотропного гормона (ТТГ), витаминов В₁₂ и В₆. Люмбальную пункцию и общий анализ cerebrospinalной жидкости (ЦСЖ) выполняли каждому пациенту во время диагностики ХВДП либо при нарастании неврологического дефицита, 75 пациентам она проведена во время первой госпитализации. Сравнивали параметры одной и той же госпитализации. Оценивали также показатели ЭНМГ и игольчатой электромиографии (ЭМГ).

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 17 пациентов с СД, из них у 2 имелся СД 1-го типа и у 15 — СД 2-го типа. Диагноз СД был установлен до настоящей госпитализации. Ко 2-й группе отнесены 92 пациента без СД.

Формирование базы данных проводилось посредством табличного редактора Microsoft Excel 2007. Полученные показатели обрабатывали с использованием программы SPSS Statistics версии 22. Подчинение данных нормальному распределению проверяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова; количественные показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, оценивали с использованием критерия Стьюдента, не подчиняющиеся — с использованием U-критерия Манна—Уитни. Статистические решения принимали при 5% уровне значимости.

Таблица 1. Биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (ХВДП и СД)	2-я группа (ХВДП)	p
Натрий	138,80±0,71	139,78±0,33	>0,05
Калий	4,54±0,18	4,35±0,07	>0,05
АЛТ	33,94±7,99	33,27±3,23	>0,05
АСТ	32,82±10,44	27,54±2,51	>0,05
Общий билирубин	12,71±2,07	12,65±0,59	>0,05
Общий белок	64,87±1,87	69,05±1,03	>0,05
Креатинин	80,71±15,50	83,81±10,61	>0,05
Глюкоза	9,03±1,06	5,32±0,16	0,000*
Фолиевая кислота	16,70	12,18±1,13	>0,05
Витамин В ₁₂	977,84±334,77	553,57±57,39	>0,05
КФК	62,50±18,58	177,35±29,30	0,013*
ЛДГ	172,09±13,84	242,88±18,55	>0,05
ЩФ	68,33±8,42	71,78±5,40	>0,05

*Статистически значимые различия показателей у пациентов 1-й и 2-й групп.

Степень неврологического дефицита определяли по NIS [7], мышечную силу верхних и нижних конечностей — по шкале MRC [8, 9], степень инвалидизации — по индексу Бартел [10].

Результаты. Биохимические показатели у пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Значимых различий показателей клинического анализа крови, общего анализа ЦСЖ, а также уровня ТТГ между группами не выявлено ($p>0,05$).

От момента появления первых симптомов ХВДП до установления диагноза заболевания у пациентов 1-й группы прошло меньше времени ($1,52\pm0,59$ года), чем у пациентов

2-й группы ($2,80\pm0,44$ года), $p=0,049$ (рис. 1), тогда как различий в возрасте дебюта ХВДП между 1-й ($49,06\pm3,88$ года) и 2-й ($53,34\pm1,30$ года) группой не обнаружено ($p>0,05$).

В 1-й группе наблюдался достоверно больший неврологический дефицит по шкалам NIS — $65,75\pm7,54$ (рис. 2), MRC — $43,81\pm2,49$ (рис. 3) и более низкий уровень самообслуживания по шкале Бартел — $75,00\pm6,42$ (рис. 4) по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе: NIS — $43,71\pm2,77$ ($p=0,005$); MRC — $51,33\pm0,89$ ($p=0,001$) и индекс Бартел — $93,91\pm1,37$ ($p=0,000$).

Обсуждение. Сочетание ХВДП и СД оценивается неоднозначно: одни авторы указывают на строгую корреляцию между этими состояниями, другие — на отсутствие такой связи [1, 11–15]. По данным ретроспективного анализа V. Brl и соавт. [1], встречаемость ХВДП в популяции пациентов без СД составляет 6 на 100 тыс., а в популяции больных СД она в 9 раз выше — 54 на 100 тыс. Похожие данные были получены в более раннем анализе K.R. Sharma

и соавт. [14], в котором ХВДП отмечалась в 11 раз чаще у пациентов с СД. Однако в ряде других исследований не обнаружено различий в выявлении ХВДП у пациентов с наличием СД и без этого заболевания [11]. В возрастной группе до 50 лет ХВДП чаще встречалась у пациентов без СД, 51 года — 60 лет — примерно в одинаковом числе случаев при СД и без такового, старше 61 года — достоверно чаще при наличии СД [1].

Обсервационное исследование S.K. Dunnigan и соавт. [15] показало, что тяжесть ХВДП выше у пациентов с СД вследствие большей выраженности слабости в проксимальных группах мышц, более высокого порога вибрационной чувствительности, а также худших значений ряда показате-

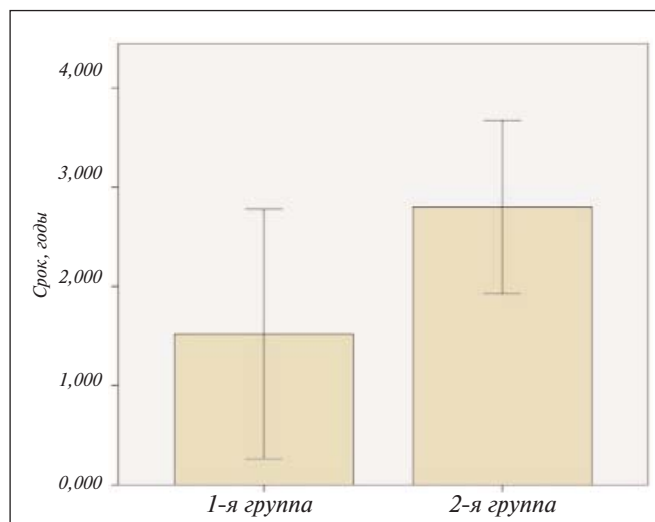


Рис. 1. Различия в сроках диагностики ХВД между 1-й и 2-й группой

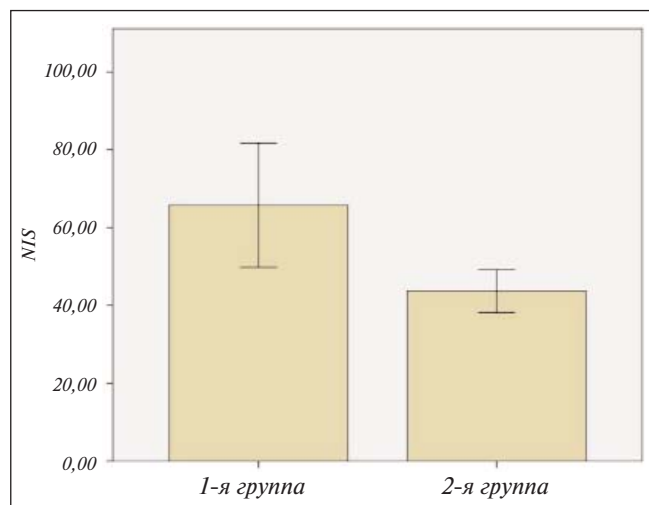


Рис. 2. Различия в уровне неврологического дефицита по NIS между 1-й и 2-й группой

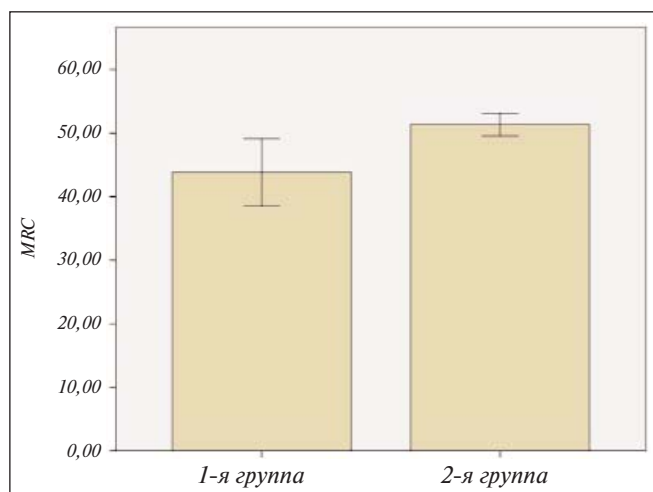


Рис. 3. Различия в уровне неврологического дефицита по шкале MRC между 1-й и 2-й группой

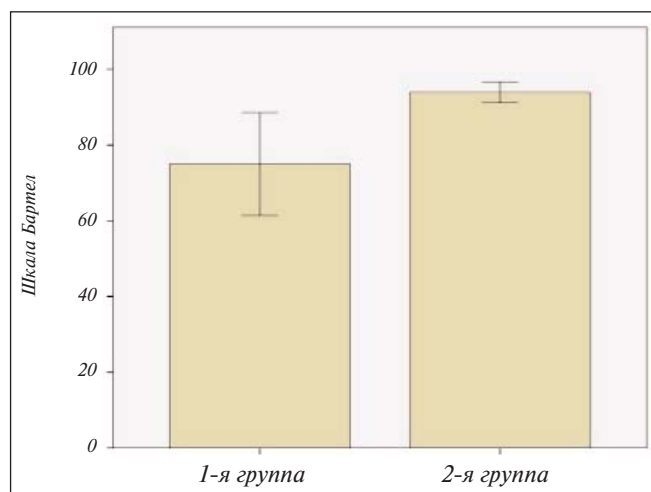


Рис. 4. Различия в уровне самообслуживания по шкале Бартел между 1-й и 2-й группой

Таблица 2. Подтверждающие параметры ХВДП при СД

Параметр	Баллы
1. Клинические критерии	
Прогрессирующая/ремиттирующая слабость в течение 2–6 мес	+3
Значимое вовлечение проксимальных мышц	+3
Значимое вовлечение верхних конечностей, симметричное или асимметричное	+3
При преимущественных чувствительных нарушениях глубокая чувствительность более нарушена, чем поверхностная	+2
Недавно выявленный СД, хорошо контролируемый	+1
2. Электрофизиологические критерии	
Увеличение моторной латентности на $\geq 50\%$ от верхней границы нормы минимум в 2 нервах	+1
Снижение скорости проведения $\leq 30\%$ от нижней границы нормы минимум в 2 нервах	+1
Увеличение латентности F-волны на $\geq 20\%$ от верхней границы нормы минимум в 2 нервах	+1
Частичный блок проведения (как минимум 50% снижение амплитуды негативного пика проксимального М-ответа относительно дистального, если амплитуда негативного пика дистального М-ответа составляет как минимум 20% от нижней границы нормы) или измененная временная дисперсия М-ответа ($>30\%$ увеличение времени между амплитудами негативных пиков проксимального и дистального М-ответа) как минимум в 2 нервах	+3
Длительность дистального М-ответа ≥ 9 мс как минимум в 1 нерве и как минимум еще 1 признак демиелинизации еще в 1 нерве	+3
3. Подтверждающие критерии	
Уровень белка в ЦСЖ ≥ 2 раза выше нормы	+2
Дополнительные серологические маркеры, ассоциированные с аутоиммунными воспалительными состояниями (СОЭ, СРБ, АНА, дсДНК, РФ и пр.)	+1

Примечание. АНА – антинуклеарные антитела; дсДНК – двуспиральная ДНК; РФ – ревматоидный фактор.

телей ЭНМГ. В проведенном исследовании пациенты с СД имели больший неврологический дефицит при отсутствии различий по возрасту и полу, что подтверждает негативное влияние гипергликемии на течение ХВДП. Возможное объяснение ассоциации данных состояний заключается в том, что антигены периферической нервной системы вследствие повреждающего действия хронической гипергликемии обнажаются и становятся мишенью для иммунной системы [13].

По данным А. Abraham и соавт. [13], у 27% пациентов с ХВДП наблюдается увеличенный уровень КФК в крови. Однако значение КФК как маркера ХВДП пока не установлено, но описаны случаи течения заболевания на фоне повышенной концентрации КФК [16].

В 2009 г. в Италии было проведено исследование особенностей коморбидности ХВДП с СД 1-го и 2-го типов [12]. Из 155 пациентов с ХВДП у 9% был СД 1-го или

2-го типа. У этих пациентов определялись повышенный уровень белка в ЦСЖ, большая степень поражения вегетативных нервных волокон и больший промежуток времени между началом заболевания и установлением диагноза, однако различий в течении заболевания не выявлено. В нашем исследовании показано, что средний срок диагностики ХВДП, наоборот, был меньше у пациентов с СД. Подобных результатов в литературе мы не встретили, напротив, считается, что выявление ХВДП на фоне СД занимает больше времени [17]. Такой результат свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения особенностей диагностики ХВДП при СД.

Выявление ХВДП у пациентов с СД – непростая задача в связи с наличием дополнительного аксонального поражения нервов, которое может скрыть классическую ЭНМГ-картину ХВДП. Также при диабетической полиневропатии возможно повышение уровня белка в ЦСЖ [1]. В исследо-

Таблица 3. Исключающие параметры ХВДП при СД

Параметр	Баллы
1. Клинические критерии	
Медленно прогрессирующее течение	-2
Преимущественно чувствительные нарушения, связанные с вовлечением немиелинизированных волокон	-2
Вовлечение черепных нервов (исключая лицевой) и/или вовлечение вегетативной нервной системы	-3
Сохранность глубоких сухожильных рефлексов	-3
2. Электрофизиологические критерии	
Снижение амплитуды М-ответа непропорционально скорости проведения по нервам	-3
3. Подтверждающие критерии	
Аксональное поражение без признаков демиелинизации	-2
Присутствие других причин невропатии, которые могут имитировать ХВДП (васкулиты, саркоидоз, амилоидоз)	-3

вании S.K. Dunnigan и соавт. [18] пациенты с ХВДП на фоне СД были старше, имели лучший гликемический контроль, меньшую продолжительность СД и большую степень поражения нервов по сравнению с пациентами с диабетической полиневропатией.

I. Lotan и соавт. [19] разработали критерии диагностики ХВДП на фоне СД с целью дифференциации ХВДП и диабетической полиневропатии. Каждый параметр связан либо с присвоением (подтверждением), либо с вычитанием (исключением) баллов. После подсчета баллов определяется уровень доказанности ХВДП на фоне СД: ≥ 11 баллов — доказанная ХВДП, 5–10 баллов — вероятная ХВДП, 2–4 балла — возможная ХВДП, < 2 — маловероятная ХВДП [19]. В табл. 2, 3 представлены подтверждающие и исключающие параметры ХВДП при СД.

По нашему мнению, более выраженный неврологический дефицит при СД может быть связан с дополнительным повреждающим действием хронической гипергликемии в виде нарушения метаболизма нервных волокон и ухудшения их трофики. Возникающее при ХВДП аутоиммунное поражение нервов накладывается на уже имеющиеся нарушения микроциркуляции и функции периферических нервов, тем самым усиливая их повреждение.

Уменьшение времени диагностики ХВДП у пациентов с СД может быть связано с несколькими факторами. Во-

первых, такие больные имеют более выраженный неврологический дефицит и более яркие клинические проявления, что позволяет в случае обращения к врачу быстрее выявить у них полиневропатию и назначить дополнительное обследование. Во-вторых, пациенты с СД чаще посещают врача для отслеживания своего состояния и коррекции терапии, и это также способствует более раннему обнаружению новых симптомов. Наконец, большее количество врачей осведомлено о возможности развития диабетической полиневропатии у таких пациентов, благодаря чему своевременно направляют больных с полиневритическим синдромом к неврологу для углубленного обследования, дифференциальной диагностики и определения тактики лечения.

Закключение. Неврологический дефицит при ХВДП может варьироваться от наличия лишь субъективных ощущений до тяжелой инвалидизации. Исходный уровень поражения нервной системы при установлении диагноза, а также динамика изменения неврологического статуса позволяют оценивать эффективность лечебных мероприятий и корректировать их. Установление диагноза ХВДП представляет трудности у пациентов с СД, у которых часто развивается диабетическая полиневропатия. При СД течение ХВДП несколько отличается от такового «чистой» ХВДП, что должно учитываться при ведении этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bril V, Blanchette CM, Noone JM, et al. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016 Sep-Oct;30(7):1401–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.007. Epub 2016 May 10.
- Khoo A, Frasca J, Schultz D. Measuring disease activity and predicting response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Biomark Res*. 2019 Feb 12;7:3. doi: 10.1186/s40364-019-0154-2. eCollection 2019.
- Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, et al. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–172. doi: 10.1159/000494291. Epub 2019 Jan 22.
- Турсынов НИ, Григолашвили МА, Илюшина МЮ и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронических демиелинизирующих полинейропатий. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2016;(3):38–45. [Tursynov NI, Grigolashvili MA, Ilyushina NYu, et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic demyelinated polyneuropathies. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2016;(3):38–45. (In Russ.)].
- Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, et al. Peripheral neuropathies, CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes — diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):599–611. doi: 10.1038/nrneurol.2017.123. Epub 2017 Sep 15.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356–63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
- Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):229–39.
- Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, et al. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:223–227. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.056. Epub 2016 Nov 23.
- Kleyweg RP, Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength guillain-barre syndrome.

- Muscle Nerve*. 1991 Nov;14(11):1103-9.
10. Prodinger B, O'Connor RJ, Stucki G, Tennant A. Establishing score equivalence of the functional independence measure motor scale and the barthel index, utilizing the International classification of functioning, disability and health and rasch measurement theory. *J Rehabil Med*. 2017 May 16;49(5):416-22. doi: 10.2340/16501977-2225.
 11. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009 Jul 7;73(1):39-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aaca47.
 12. Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec; 78(12):1349-53. Epub 2007 May 10.
 13. Abraham A, Albulaihe H, Alabdali M, et al. Elevated vibration perception thresholds in CIDP patients indicate more severe neuropathy and lower treatment response rates. *PLoS One*. 2015 Nov 6;10(11):e0139689. doi: 10.1371/journal.pone.0139689. eCollection 2015.
 14. Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Arch Neurol*. 2002. 59: 758-65. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.5.758>.
 15. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A et al. The Characteristics of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Patients with and without Diabetes – An Observational Study. *PLoS One*. 2014 Feb 19;9(2):e89344. doi: 10.1371/journal.pone.0089344. eCollection 2014.
 16. Finsterer J, Aliyev R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy variant with creatine-kinase elevation and vanishing effect of immunoglobulins. *Am J Case Rep*. 2017 Jul 27;18:834-838.
 17. Nevoret M, Vinik AI. CIDP variants in diabetes: measuring treatment response with a small nerve fiber test. *J Diabetes Complications*. 2015 Mar;29(2):313-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.012. Epub 2014 Nov 6.
 18. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, et al. Comparison of diabetes patients with «demyelinating» diabetic sensorimotor polyneuropathy to those diagnosed with CIDP. *Brain Behav*. 2013 Nov;3(6):656-63. doi: 10.1002/brb3.177. Epub 2013 Sep 22.
 19. Lotan I, Hellman MA, Steiner I. Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand*. 2015 Oct;132(4):278-83. doi: 10.1111/ane.12394. Epub 2015 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.02.2020/22.03.2020/10.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гапешин Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-4440-8353>

Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Руденко Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>

Стучевская Т.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>

Яковлев А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2577-411X>

Гетерогенность миелопатии у пациентов с системным саркоидозом

Краснов В.С., Зуйкова В.В., Бубнова Е.В., Баранова О.П., Скоромец А.А.

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

Миелопатия встречается у 1% больных саркоидозом и обычно обусловлена основным заболеванием. Следует исключать коморбидную патологию как возможную ее причину, особенно в случае наличия атипичных для нейросаркоидоза проявлений.

Цель исследования — анализ особенностей синдрома миелопатии у пациентов с системным саркоидозом.

Пациенты и методы. Обследовано 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин) с системным саркоидозом и синдромом миелопатии в возрасте 41,5 [32,5; 45,3] года. Проанализированы клиничко-радиологические особенности поражения спинного мозга (СМ), характер изменений лабораторных показателей.

Результаты и обсуждение. У 7 (58%) пациентов причиной миелопатии был саркоидоз (нейросаркоидоз, НС) — 1-я группа, у 4 (33%) — рассеянный склероз — 2-я группа. Еще у 1 пациентки миелопатия развилась вследствие экстрадурального липоматоза (этот случай описан в клиническом наблюдении). В 1-й группе миелопатия была первым проявлением саркоидоза у 4 (57%) из 7 пациентов. У 6 (86%) пациентов отмечался неполный регресс симптомов, у 5 (71%) — прогрессирующее течение. У 4 (57%) пациентов с нейросаркоидозом при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены признаки патологии грудного отдела СМ, у 5 (71%) — поражение трех и более его сегментов, у 6 (86%) — радиологический паттерн поражения СМ вследствие саркоидоза. У всех 4 (100%) пациентов 2-й группы по данным МРТ обнаружено поражение шейного отдела СМ, не отмечено паттернов, свойственных НС, а также признаков накопления контрастного вещества оболочками СМ. Ни у кого из них в цереброспинальной жидкости не обнаружено плеоцитоза и пониженного содержания глюкозы. Миелопатия вследствие экстрадурального липоматоза была компрессионной с положительной динамикой после отмены глюкокортикоидов.

Заключение. Необходимо учитывать возможность наличия коморбидной патологии как причины миелопатии у пациентов с саркоидозом, а также вероятность ее развития как осложнения терапии основного заболевания.

Ключевые слова: миелопатия; саркоидоз; экстрадуральный липоматоз.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Зуйкова ВВ, Бубнова ЕВ и др. Гетерогенность миелопатии у пациентов с системным саркоидозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-30-36

Heterogeneity of myelopathy in patients with systemic sarcoidosis

Krasnov V.S., Zuykova V.V., Bubnova E.V., Baranova O.P., Skoromets A.A.

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Myelopathy occurs in 1% of patients with sarcoidosis and is usually caused by the underlying disease. Comorbidity as its possible cause should be excluded, especially in a case of atypical neurosarcoidosis.

Objective: to analyze the features of myelopathy in patients with systemic sarcoidosis

Patients and methods. Twelve patients (7 women and 5 men) aged 41.5 [32.5; 45.3] years with systemic sarcoidosis and myelopathy were examined. The clinical and radiographic features of spinal cord (SC) injury and the nature of changes in laboratory parameters were analyzed.

Results and discussion. The cause of myelopathy was sarcoidosis (neurosarcoidosis (NS)) in 7 (58%) patients (Group 1) and multiple sclerosis in 4 (33%) (Group 2). One more patient developed myopathy due to extradural lipomatosis (this case is described in the clinical observation section). In Group 1, myelopathy was the first manifestation of sarcoidosis in 4 (57%) of the 7 patients. Six (86%) patients were observed to have incomplete regression of symptoms; 5 (71%) showed a progressive course. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed the signs of a lesion in the thoracic SC in 4 (57%) patients with NS, as well as damage to three or more of its segments in 5 (71%) and a radiological pattern of sarcoidosis-induced SC lesion in 6 (86%). MRI findings showed that all the 4 (100%) patients in Group 2 had cervical SC injury, no patterns typical of NS, as well as the signs of meningeal contrast agent accumulation. None of them displayed pleocytosis and low glucose levels in the cerebrospinal fluid. Extradural lipomatosis-induced myelopathy was compressive with positive changes after discontinuation of glucocorticoids.

Conclusion. It is necessary to take into account the possibility of comorbidity as a cause of myelopathy in patients with sarcoidosis and the likelihood of SC lesion as a complication of therapy for the underlying disease.

Keywords: myelopathy; sarcoidosis; extradural lipomatosis.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Zuykova VV, Bubnova EV, et al. Heterogeneity of myelopathy in patients with systemic sarcoidosis. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-30-36

Поражение нервной системы вследствие саркоидоза (нейросаркоидоз, НС) наблюдается, по данным разных авторов, в 5–16% случаев [1]. Вовлечение спинного мозга (СМ) встречается менее чем у 1% пациентов с саркоидозом [2]. У больных НС частота миелопатии колеблется от 6–8 [3] до 5–10% [4].

Общепринятых критериев диагностики НС нет. Большинство авторов используют критерии J.P. Zajicek и соавт. 1999 г. [5]. В 2018 г. Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group были предложены новые критерии диагностики [6]. Клинические признаки поражения СМ при НС носят неспецифический характер и проявляются двигательными (моторными), сенсорными (нарушения глубокой и поверхностной чувствительности, парестезии) расстройствами, нарушением функции тазовых органов [7]. В дебюте заболевания часто наблюдаются пароксизмальные расстройства в виде корешковой боли, гипералгезия [8]. Клинически поражение СМ вследствие саркоидоза может протекать по типу поперечного миелита либо прогрессирующей миелопатии [9].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) характерными для НС являются: полное или частичное поражение СМ по поперечнику; вовлечение трех и более сегментов СМ по длиннику (продольно распространенный поперечный миелит, ПРПМ); лептоменингеальное усиление сигнала после введения гадолиния; накопление контрастного вещества корешками СМ [10]. Описаны следующие радиологические паттерны, типичные для поражения СМ у пациентов с НС: 1) для бесконтрастных МР-изображений — центрипетальный, гранулематозно-нодулярный, фузиформный; 2) для постконтрастных МР-изображений — тарелко-/бляшкоподобный, клиноподобный [11–13].

Лабораторные изменения у больных с миелопатией вследствие саркоидоза также носят неспецифический характер. Возможные изменения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) включают: высокий уровень белка; плеоцитоз; снижение содержания глюкозы; повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); обнаружение олигоклонального IgG. В сыворотке крови выявляются признаки системного воспалительного процесса (например, повышение уровня гамма-глобулинов), увеличение активности АПФ, олигоклональный тип синтеза IgG [14].

Поражение СМ у пациентов с саркоидозом в большинстве случаев обусловлено основным заболеванием [2]. Однако следует исключать возможную коморбидную патологию, например рассеянный склероз (РС), остеомиелит, туберкулез, которая может быть причиной миелопатии у таких пациентов и требовать принципиально иных подходов к терапии. В случаях несоответствия клинико-лучевых проявлений миелопатии у больных саркоидозом типичной картине НС необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск для уточнения ее причин [15–17]. В настоящее время его алгоритм отсутствует. В литературе представлены отдельные небольшие ретроспективные исследования, описания клинических случаев [2, 3, 7, 10]. Актуальной является дифференциальная диагностика причин поражения нервной системы, в частности СМ, при сосуществовании саркоидоза и РС [15]. Большое значение имеет поиск клинических, радиологических и лабораторных признаков, которые позволили бы провести дифференциальную диагностику причин миелопатии у пациентов с саркоидозом в повседневной клинической практике.

Цель исследования — анализ особенностей синдрома миелопатии у пациентов с системным саркоидозом.

Пациенты и методы. Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. В него было включено 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин) в возрасте 41,5 [32,5; 45,3] года с системным саркоидозом и синдромом миелопатии, которые были первично обследованы в Научно-исследовательском институте неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» для уточнения причины поражения СМ в связи с подозрением на НС, а затем находились под динамическим наблюдением. Все пациенты имели гистологически подтвержденный экстракраневральный саркоидоз. Диагноз НС соответствовал критериям J.P. Zajicek (1999). Первичное обследование пациентов при установлении причины поражения СМ и динамическое наблюдение проводились при участии невролога, рентгенолога, пульмонолога. Проанализированы клинические, радиологические характеристики, лабораторные показатели пациентов. Оценка клинических особенностей поражения СМ включала: время развития миелопатии у пациентов с саркоидозом (в его дебюте или на фоне развернутой картины); виды вовлеченных функциональных систем при поражении СМ; наличие пароксизмальных расстройств (невропатическая боль, мышечные спазмы); степень регресса симптомов после первого клинического эпизода; тип течения миелопатии (острая или прогрессирующая). За острую миелопатию (ОМ) было принято течение миелопатии с максимумом развития симптомов в течение от 4 ч до 21 дня, за прогрессирующую миелопатию (ПРМ) — более 21 дня [18]. Оценивалось наличие поражения других отделов нервной системы наряду с миелопатией. Радиологические особенности анализировали с учетом следующих характеристик: отдел поражения СМ; его протяженность по длиннику СМ (соответствие критериям ПРПМ); наличие накопления контрастного вещества оболочками СМ; соответствие радиологической картины известным паттернам, свойственным НС: центрипетальный, гранулематозно-нодулярный, фузиформный, тарелко-/бляшкоподобный, клиноподобный [11–13]. При анализе лабораторных показателей в ЦСЖ оценивали цитоз, содержание белка и глюкозы, тип синтеза IgG, в сыворотке крови — активность АПФ и тип синтеза IgG.

Данные представлены с использованием методов описательной статистики: категориальные показатели — в виде абсолютных значений и в процентном соотношении; для описания выборок применяли медиану, первый и третий квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения качественных данных использовали критерий Фишера. Показателем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты. У 7 (58%) из 12 пациентов миелопатия была расценена как проявление НС (1-я группа), у 4 (33%) — как следствие рассеянного склероза (РС), который выявлен в качестве коморбидной патологии в ходе обследования (2-я группа). Диагноз соответствовал критериям вероятного НС (J.P. Zajicek, 1999). Во 2-й группе установленный диагноз РС был достоверным (диагностические критерии W.I. McDonald, 2010), у этих пациентов при дальнейшем динамическом наблюдении признаков НС не выявлено, терапия препаратами, изменяющими течение РС, была эффективной. У 1 пациентки миелопатия носила компрессион-

Таблица 1. Клинические особенности миелопатии вследствие саркоидоза (НС)

Пол, возраст	Миелопатия в дебюте саркоидоза	Миелопатия — единственный синдром поражения нервной системы	Проявления миелопатии по ФС	Пароксизмальные расстройства	Тип течения миелопатии	Регресс симптомов после первого эпизода
Женский, 44 года	+	+	М, С, Т	+(НБ)	ОМ	Неполный
Мужской, 29 лет	-	-	М	-	ПРМ	Неполный
Мужской, 22 года	+	-	М, Т	-	ПРМ	Неполный
Мужской, 31 год	+	+	М, Т	-	ПРМ	Неполный
Мужской, 49 лет	+	+	М, С, Т	+(НБ, МС)	ОМ, ПРМ	Неполный
Женский, 40 лет	-	-	С	-	ПРМ	Неполный
Женский, 39 лет	-	-	С	-	ПРМ	Полный

Примечание. (+) — наличие, (-) — отсутствие признака (здесь и в табл. 2); ФС — функциональная система; М — моторные, С — сенсорные, Т — тазовые нарушения; НБ — невропатическая боль; МС — мышечные спазмы.

Таблица 2. Радиологические особенности миелопатии вследствие саркоидоза (НС)

Пол, возраст	Пораженные отделы СМ	ПРПМ	Накопление контрастного вещества оболочками СМ	Радиологические паттерны НС
Женский, 44 года	Грудной	+	+	ГН, Ц, Ф
Мужской, 29 лет	Шейный	+	-	ГН, Ц
Мужской, 22 года	Грудной	-	-	ГН
Мужской, 31 год	Грудной	+	-	ГН, Ф
Мужской, 49 лет	Шейный + грудной	+	+	ГН, Ф
Женский, 40 лет	Шейный	+	-	ГН, Ц
Женский, 39 лет	Грудной	-	-	-

Примечание. ГН — гранулематозно-нодулярный паттерн; Ц — центрипетальный; Ф — фузиформный.

ный характер и была обусловлена экстрадуральным липоматозом (этот клинический случай описан ниже).

Клинические особенности миелопатии вследствие саркоидоза у 7 пациентов (1-я группа) приведены в табл. 1.

У 4 (57%) из 7 пациентов миелопатия развилась как первое проявление саркоидоза и у 3 (43%) являлась единственным синдромом поражения нервной системы. У 4 (57%) из 7 больных, помимо миелопатии, выявлены в различных комбинациях следующие синдромы: невропатия черепных нервов (у 3), атаксия (у 3), гипоталамо-гипофизарная недостаточность (у 2), эпилептический синдром и когнитивные нарушения (по 1 случаю). В клинической картине поражения СМ доминировали моторные расстройства (n=5, или 71%), реже наблюдались нарушения функции тазовых органов (n=4, или 57%) и сенсорные расстройства (n=4, или 57%). У 6 (86%) пациентов регресс неврологической симптоматики после первого эпизода миелопатии был неполный. У 5 (71%) пациентов отмечалось прогрессирующее течение миелопатии, у 1 (14%) поражение СМ развивалось по

типу острой миелопатии. Еще у 1 (14%) пациента имелся комбинированный вариант симптоматики: эпизод острого нарастания неврологических проявлений на фоне их медленного прогрессирования. Пароксизмальные расстройства наблюдались у 2 (28,5%) пациентов.

Радиологические особенности миелопатии у пациентов 1-й группы представлены в табл. 2.

У 4 (57%) пациентов наблюдались структурные изменения только в грудном отделе СМ, у 2 (29%) — только в шейном и у 1 (14%) — в шейном и грудном. У 5 (72%) из 7 пациентов обнаружены МР-признаки ПРПМ. У 2 (29%) пациентов отмечалось накопление контрастного вещества оболочками СМ. Сопоставление данных МРТ с описываемыми в литературе радиологическими признаками, характерными

для поражения СМ при НС, показало, что у 6 (86%) пациентов наблюдался гранулематозно-нодулярный паттерн, у 3 (43%) — центрипетальный, у 3 (43%) — фузиформный.

Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп с саркоидозом и миелопатией представлена в табл. 3. Выбор признаков при сравнении клинико-радиологических особенностей поражения СМ основывался на данных литературы [4, 15].

У всех пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы симптомы поражения СМ вследствие РС чаще развивались по типу острой миелопатии уже после появления других признаков саркоидоза. Клинические проявления миелопатии во всех случаях сопровождались поражением других отделов ЦНС (атаксия). Ни у одного пациента 2-й группы не отмечалось тазовых расстройств как проявления поражения СМ. По данным МРТ спинного мозга у пациентов 2-й группы не выявлено паттернов, свойственных НС [11–13], а также накопления контрастного препарата оболочками СМ. У всех пациентов 2-й группы, в отличие от

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп с саркоидозом, имеющих миелопатию, вызванную основным заболеванием (НС), и миелопатию вследствие РС

Признак	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=4)
Возраст, годы	39 [31; 42]	43 [39,3; 46,3]
Мужчины:женщины	4:3	1:3
Миелопатия до первых проявлений системного саркоидоза, n (%)	4 (57)	0 (0)*
Миелопатия — единственный синдром поражения нервной системы, n (%)	3 (43)	0 (0)*
Проявления миелопатии по ФС, n (%):		
моторные	5 (71)	2 (50)
сенсорные	4 (57)	2 (50)
тазовые	4 (57)	-
Неполный регресс симптомов после первого эпизода миелопатии, n (%)	6 (86)	1 (25)
Ведущий тип течения миелопатии, n (%):		
ПРМ	5 (71)	-
ОМ		3 (75)*
Преимущественно поражаемый отдел СМ, n (%):		
грудной	4 (57)	-
шейный		4 (100)*
ПРПМ, n (%)	5 (71)	1 (25)
Накопление контрастного вещества оболочками	2 (29)	0 (0)*
Радиологические паттерны НС	6 (86)	0 (0)**

Примечание. ФС — функциональная система; * — статистически незначимые различия показателей ($p > 0,05$; критерий Фишера) между 1-й и 2-й группой (здесь и в табл. 4); ** — статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$; критерий Фишера) между 1-й и 2-й группой.

пациентов 1-й группы (57%), имелось поражение шейного отдела СМ.

Проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов 1-й и 2-й групп с саркоидозом и миелопатией (табл. 4). Для пациентов 1-й группы было характерно наличие плеоцитоза в ЦСЖ (71% случаев). В отличие от них, у пациентов 2-й группы не выявлено плеоцитоза в ЦСЖ и пониженного содержания глюкозы. Повышение активности АПФ в сыворотке крови во 2-й группе отмечалось реже, но чаще обнаруживался олигоклональный тип синтеза IgG в ЦСЖ при поликлональном его типе в сыворотке крови (2-й тип синтеза).

Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов 1-й и 2-й групп с саркоидозом, имеющих миелопатию, вызванную основным заболеванием (НС), и миелопатию вследствие РС, n (%)

Показатель	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=4)
Плеоцитоз в ЦСЖ	5 (71)	0 (0)*
Повышенное содержание белка в ЦСЖ	3 (43)	1 (25)
Пониженное содержание глюкозы в ЦСЖ	2 (28,5)	0 (0)*
Повышение активности АПФ в сыворотке	4 (57)	1 (25)
Преимущественный тип синтеза IgG (2-й тип)	2 (28,5)	2 (50)

Примечание. 2-й тип синтеза IgG — олигоклональный тип синтеза IgG в ЦСЖ/поликлональный синтез IgG в сыворотке.

Среди пациентов с саркоидозом и миелопатией особого внимания заслуживает больная, у которой клиническая картина поражения СМ развилась как осложнение терапии глюкокортикоидами (ГК).

Приводим описание клинического случая.

Пациентка К., 53 лет, наблюдается в Научно-исследовательском институте неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» с мая 2018 г. В марте 2018 г. у больной появились эпизоды повышения температуры тела до 38,0 °C и развился неврит лицевого нерва справа. На фоне терапии преднизолоном внутрь отмечался полный регресс симптомов в течение 2 нед. Тогда же выполнена флюорография органов грудной клетки, обнаружены признаки лимфаденопатии средостения и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). При обследовании фтизиатром данных, указывающих на туберкулез, не найдено. Компьютерная томография с высоким разрешением (КТВР) органов грудной клетки (май 2018 г.): перилимфатическая очаговая диссеминация легочной ткани, лимфаденопатия средостения и ВГЛУ. Картина соответствует саркоидозу легких II стадии. В сыворотке крови выявлено повышение активности АПФ до 113,5 ед. (норма <20). Выполнена видеоторакоскопия слева с биопсией легочной ткани и лим-

фатических узлов. Результаты гистопатологического исследования: саркоидоз легких II стадии. В сыворотке крови выявлено повышение активности АПФ до 113,5 ед. (норма <20). Выполнена видеоторакоскопия слева с биопсией легочной ткани и лим-

фатического узла аортальной группы (май 2018 г.). При гистологическом исследовании биоптатов обнаружены множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза. Окрашивание препаратов по Цилю–Нильсену не выявило *M. tuberculosis*. Установлен диагноз саркоидоза с поражением легких II стадии, подострое течение. В мае 2018 г. диагностирован неврит лицевого нерва слева, проведена терапия дексаметазоном с полным регрессом симптомов. Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием: неспецифические очаговые изменения в белом веществе головного мозга, не противоречащие проявлениям НС. Рецидивирующий неврит лицевого нерва (март и май 2018 г.) был расценен как симптом вероятного НС (критерии J.P. Zajicek, 1999). Пульмологами рекомендована длительная терапия метилпреднизолоном (более года): начало терапии с 4 таблеток (1 таблетка — 4 мг) в день с постепенным снижением дозы за 3 мес до 4 таблеток по четным дням и 2 таблеток по нечетным дням (интермиттирующая схема лечения).

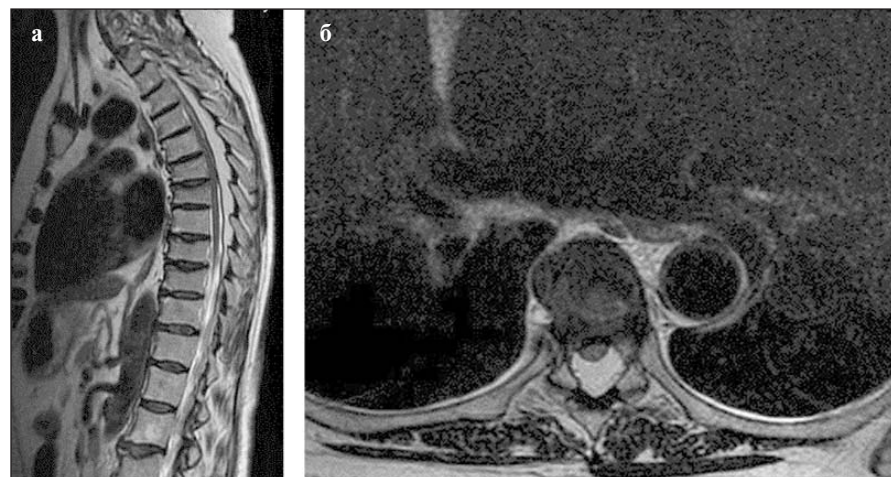


Рис. 1. МРТ грудного отдела позвоночника и СМ (ноябрь 2018 г.) в режиме T2-ВИ: а — сагитальная, б — аксиальная проекция на уровне нижнего края тела T_{VII}. Картина утолщения экстрадуральной жировой клетчатки в заднебоковых отделах позвоночного канала с признаками компрессии дурального мешка и СМ

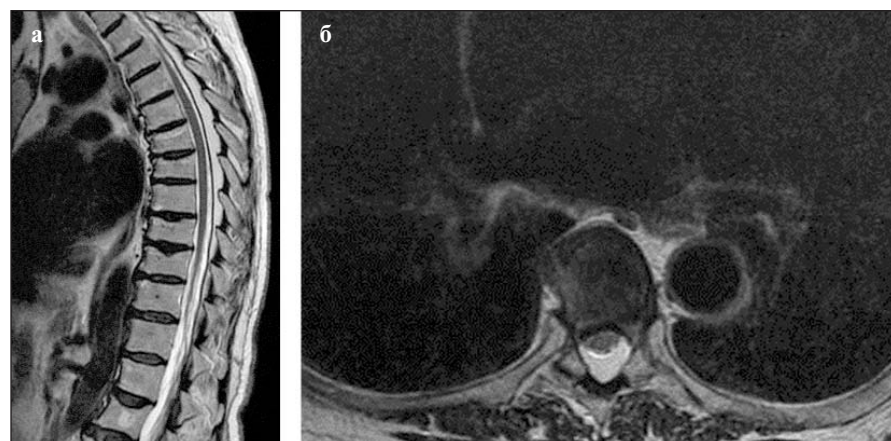


Рис. 2. МРТ грудного отдела позвоночника и СМ (июль 2019 г.) в режиме T2-ВИ: а — сагитальная, б — аксиальная проекция на уровне нижнего края тела T_{VII}. Картина утолщения экстрадуральной жировой клетчатки в заднебоковых отделах позвоночного канала без признаков компрессии дурального мешка и СМ по сравнению с предыдущим исследованием

С августа 2018 г., на фоне развития выраженных клинических проявлений синдрома Иценко–Кушинга, у пациентки появились жалобы на боль в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, ощущение стягивания по типу «обруча» в области грудной клетки. В неврологическом статусе выявлены сенсорные нарушения в виде укорочения вибрационной чувствительности в медиальной области лодыжек, убедительных данных в пользу сегментарного спинального типа расстройств чувствительности не получено. Заподозрена миелопатия вследствие саркоидоза. Выполнена люмбальная пункция (ноябрь 2018 г.): ЦСЖ бесцветная, прозрачная, цитоз — $0,7 \cdot 10^6/\text{л}$, лимфоциты — норма; повышение содержания белка до 690 мг/л (норма $150\text{--}450 \text{ мг/л}$); глюкоза — $3,6 \text{ ммоль/л}$ (норма $150\text{--}450 \text{ мг/л}$).

МРТ грудного отдела позвоночника и СМ с контрастированием (ноябрь 2018 г.): признаки экстрадурального утолщения жировой клетчатки (экстрадуральный липоматоз) на уровне грудного отдела позвоночника с явлениями компрессии

СМ на уровне тел T_{III–VII}. Структурных изменений в СМ и поражения мозговых оболочек не выявлено (рис. 1, а, б). КТВР органов грудной клетки (сентябрь 2018 г.): выраженная положительная динамика по сравнению с данными, полученными в мае 2018 г.

Таким образом, признаков поражения СМ как проявления саркоидоза не обнаружено. Принято решение о более быстром снижении дозы ГК. К июлю 2019 г. больная принимала 2 мг метилпреднизолона в сутки, наблюдался полный регресс жалоб. МРТ грудного отдела позвоночника и СМ с контрастированием (июль 2019 г.): сохраняются признаки экстрадурального утолщения жировой клетчатки на уровне грудного отдела позвоночника без проявлений компрессии СМ на уровне тел T_{III–VII} по сравнению с ноябрем 2018 г. Структурных изменений в СМ и признаков поражения мозговых оболочек не установлено (рис. 2, а, б).

Обсуждение. Развитие синдрома миелопатии у пациентов с известным системным саркоидозом обычно связывают с основным заболеванием [2, 4, 15]. Однако поражение СМ при системном саркоидозе может быть вызвано и конкурирующими заболеваниями [4, 15–17]. Заподозрить такой генез миелопатии можно при наличии атипичных для НС проявлений [15]. Нами проанализировано 12 пациентов с системным саркоидозом и миелопатией, у 4 (33%) из которых ее причиной стал РС. У 7 (58%) пациентов выявлены признаки НС в СМ.

В обследованной группе клиническая картина миелопатии вследствие саркоидоза по большинству характеристик соответствовала описанной в литературе [19]. Миелопатия чаще

имела прогрессирующее течение, лишь в 1 случае поражение СМ развилось по типу острой миелопатии. В клинической картине у большинства пациентов отмечалась комбинация моторных, сенсорных и тазовых расстройств. Регресс клинических признаков после первого эпизода миелопатии в основном (86% больных) был неполный. Для МР-картины поражения СМ вследствие саркоидоза характерен ПРПМ [10, 20]. У наших пациентов он встречался в 72% случаев. Одним из типичных признаков НС является накопление контрастного вещества мозговыми оболочками [19], но в настоящем исследовании оно определялось только у 29% больных. Данное несоответствие, по-видимому, было связано с проведением терапии ГК. У 6 из 7 больных был обнаружен как минимум 1 радиологический паттерн, свойственный НС с поражением СМ [11–13]. В литературе упоминается «симптом трезубца» [21], который также можно было бы использовать в повседневной практике для увеличения чувствительности диагностики НС с поражением СМ. Большинство авторов указывают на развитие миелопатии вследствие саркоидоза на фоне его развернутой клинической картины [15]. Однако у 4 (57%) из 7 наших больных с НС признаки поражения СМ стали первым проявлением заболевания. Вероятно, при развитии прогрессирующей миелопатии с вовлечением в патологический процесс разных функциональных систем и неполным регрессом симптомов следует выполнять как минимум КТ органов грудной клетки с целью поиска признаков саркоидоза, так как поражение органов дыхания встречается более чем в 90% случаев и у 45% больных протекает бессимптомно [4, 14]. Применение КТВР особенно целесообразно при обнаружении накопления контрастного препарата оболочками СМ и выявлении известного радиологического паттерна, свойственного НС.

Частота сочетания РС и НС, по данным литературы, составляет менее 0,1% (10 случаев более чем на 15 тыс. пациентов с РС) [15]. Острая парциальная миелопатия наряду с невритом зрительного нерва и стволовым синдромом наиболее часто развивается в дебюте РС [22]. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать исключение РС у пациентов с известным системным саркоидозом. Проведение дифференциальной диагностики с РС является целесообразным, особенно когда поражение СМ развилось по

типу острой миелопатии и без тазовых расстройств, при МРТ спинного мозга не выявлено паттернов, типичных для НС, и накопления контрастного препарата оболочками СМ, а патологический процесс локализован в его шейном отделе. В ЦСЖ при этом отсутствуют плеоцитоз и снижение уровня глюкозы.

Представленный клинический случай демонстрирует ситуацию, когда при очевидной положительной динамике на фоне лечения саркоидоза ГК у пациентки развились симптомы миелопатии, причиной которой стал экстрадуральный липоматоз. В литературе имеются описания случаев развития экстрадурального липоматоза у больных, получающих терапию ГК по разным показаниям [23–25]. Однако мы не встретили подобных сообщений, касающихся пациентов с НС. Прогессирующее течение миелопатии у пациента с известным саркоидозом и хорошим эффектом ГК с обратным развитием его системных проявлений также требует исключения других возможных причин патологии СМ, одной из которых, по нашим данным, может быть экстрадуральный липоматоз. Выполнение МРТ позвоночника и СМ пациентам, получающим ГК, в подобных клинических ситуациях позволяет своевременно установить диагноз [20]. Снижение дозы ГК при развитии экстрадурального липоматоза приводит к уменьшению выраженности разрастания жировой клетчатки в позвоночном канале и степени ее компрессионного воздействия на СМ. Однако у пациентов с саркоидозом следует помнить о риске рецидива при быстрой отмене ГК [14].

При установлении причин миелопатии у пациентов с известным системным саркоидозом нередко ошибки, так как ее возникновение связывают с основным заболеванием [15]. Анализ наших данных позволяет сделать вывод о необходимости учитывать возможность наличия коморбидной патологии как причины поражения СМ, а также вероятность развития осложнений базисной терапии ГК по поводу саркоидоза (экстрадуральный липоматоз). Клинические проявления при этом очень схожи с таковыми НС, но подходы к терапии могут быть принципиально иными. Индивидуализированный подход с тщательной оценкой клинических, радиологических, лабораторных данных и динамическим наблюдением за пациентом с саркоидозом и миелопатией позволяет выбрать правильную терапевтическую тактику.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol*. 2017 May;264(5):1023–28. doi: 10.1007/s00415-016-8336-4. Epub 2016 Nov 22.
2. Munakomi S. Case Report: Case report on multiple extradural thoracic lesions with myelopathy as the clinical presentation in a systemic sarcoidosis — another tale of a lurking entity F1000Res. 2018 Jan 3;7:6. doi: 10.12688/f1000research.13553.1. eCollection 2018.
3. Duhon BS, Shah L, Schmidt MH. Isolated intramedullary neurosarcoidosis of the thoracic spine: case report and review of the literature. *Eur Spine J*. 2012 Jun;21 Suppl 4:S390–5. doi: 10.1007/s00586-011-1842-2. Epub 2011 May 20.
4. MacLean HJ, Abdoli M. Neurosarcoidosis as an MS Mimic: The trials and tribulations of making a diagnosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep;4(5):414–29. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.012. Epub 2015 Jun 24.
5. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis — diagnosis and management. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep;4(5):414–29. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.012. Epub 2015 Jun 24.
6. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1; 75(12):1546–53. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2295.
7. Durel CA, Marignier R, Maucourt-Boulch D, et al. Clinical features and prognostic factors of spinal cord sarcoidosis: a multicenter observational study of 20 biopsy-proven patients. *J Neurol*. 2016 May;263(5):981–90. doi: 10.1007/s00415-016-8092-5. Epub 2016 Mar 23.
8. Максимова МЮ. Нейросаркоидоз. Неврологический вестник. 2009; 3(1): 35–42. [Maksimova MYu. Neurosarcoidosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2009; 3 (1): 35–42 (In Russ.)].
9. Шмидт ТЕ, Грачева ОМ, Казанцев КЮ и др. Поражение спинного мозга при саркоидозе. Неврологический журнал. 2015; 20(5):40–7. [Shmidt TE, Gracheva OM, Kazantsev KYu, et al. Spinal cord damage in sarcoidosis. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(5):40–7. (In Russ.)].

10. Scott AM, Yinh J, McAlindon T, et al. Two cases of sarcoidosis presenting as longitudinally extensive transverse myelitis. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2899-905. doi: 10.1007/s10067-018-4144-9. Epub 2018 May 17.
11. Kranz PG, Amrhein TJ. Imaging approach to myelopathy acute, subacute, chronic. *Radiol Clin North Am*. 2019 Mar;57(2):257-79. doi: 10.1016/j.rcl.2018.09.006. Epub 2018 Dec 5.
12. Weidauer S, Wagner M, Nichtweiß M. Magnetic resonance imaging and clinical features in acute and subacute myelopathies. *Clin Neuroradiol*. 2017 Dec;27(4):417-33. doi: 10.1007/s00062-017-0604-x. Epub 2017 Jun 30.
13. Nesbit GM, Miller GM, Baker HL Jr, et al. Spinal cord sarcoidosis a new finding at MR imaging with Gd-DTPA enhancement. *Radiology*. 1989 Dec;173(3):839-43. doi: 10.1148/radiology.173.3.2813795.
14. Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Jun;20(3 Neurology of Systemic Disease):545-59. doi: 10.1212/01.CON.0000450965.30710.e9.
15. Tyshkov C, Siddharama P, Bradshaw MJ, et al. Multiple sclerosis and sarcoidosis. A case for coexistence. *Neurol Clin Pract*. 2019 Jun;9(3):218-227. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000629.
16. Wildstein MS, Martin SM, Glaser JA. Cryptococcal osteomyelitis in a 20-year-old male with sarcoidosis. *Spine J*. 2005 Jul-Aug;5(4):467-70.
17. Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, et al. A case of thoracic vertebral tuberculosis associated with pulmonary sarcoidosis. *No Shinkei Geka*. 2001 Sep;29(9):879-83.
18. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):499-505. doi: 10.1212/wnl.59.4.499.
19. Soni N, Bathla G, Maheshwarappa RP. Imaging findings in spinal sarcoidosis: a report of 18 cases and review of the current literature. *Neuroradiol J*. 2019 Feb;32(1):17-28. doi: 10.1177/1971400918806634. Epub 2018 Oct 12.
20. Sohn M, Nozaki K, Culver DA, et al. Spinal cord sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2014 Mar;347(3):195-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182808781.
21. Zalewski NL, Krecke KN, Weinshenker BG, et al. Central canal enhancement and the trident sign in spinal cord sarcoidosis. *Neurology*. 2016 Aug 16;87(7):743-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000002992.
22. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, et al. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):79-138. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008.
23. Artner J. Spinal epidural Lipomatose. *Orthopade*. 2012 Nov;41(11):889-93. doi: 10.1007/s00132-012-1966-z.
24. Burkhardt N, Hamann GF. Extradural lipomatosis after long-term treatment with steroids. *Nervenarzt*. 2006 Dec;77(12):1477-9.
25. Godeau P, Brunet P, Wechsler B, et al. Compressive extradural lipomatosis as an unusual complication of corticosteroid therapy: one case (author's transl). *Nouv Presse Med*. 1979 Dec 3;8(47):3889-91.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/29.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Зуйкова В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1255-2972>

Бубнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-8193-0116>

Баранова О.П. <http://orcid.org/0000-0003-3861-2064>

Скоромец А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста

Чухловина М.Л.

Кафедра неврологии и психиатрии ФГБУН «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза, диагностики и лечения панических атак (ПА) у лиц молодого возраста.

Пациенты и методы. Обследовано 39 амбулаторных пациентов с ПА в возрасте от 19 до 38 лет (27 женщин и 12 мужчин). Для оценки выраженности клинических проявлений ПА использовали шкалу тяжести панического расстройства, для выявления тревожного состояния — шкалу тревоги Кови. С целью исключения из обследования пациентов с депрессивными состояниями применяли шкалу Монтегмери—Асберга для оценки депрессии. Все больные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 22 пациента с ПА, получавших стандартную терапию и альфа-адреноблокатор пророксан (вегетрокс) по 1 таблетке (15 мг) 3 раза в день в течение 8 нед; 2-ю группу — 17 пациентов, которым назначали только стандартную терапию. Обследование проводилось дважды — до начала и через 4 нед после окончания 8-недельного курса терапии вегетроксом.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп с ПА суммарный балл варьировался от 3 до 11 баллов, медиана — 7 баллов по шкале тяжести панического расстройства. По данным шкалы Кови для оценки тревоги тревожное состояние развивалось у 33 пациентов, только симптомы тревоги выявлены у 6. Обнаружена прямая достоверная корреляция между показателями шкалы тяжести панического расстройства и шкалы тревоги Кови, коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,681; $p < 0,01$. Показатели тяжести ПА были достоверно ниже после включения вегетрокса в стандартную терапию. Сравнение показателей шкалы тревоги у пациентов 1-й и 2-й групп после курса лечения выявило достоверное снижение уровня тревожности у больных, получавших наряду со стандартной терапией препарат вегетрокс. Такой эффект вегетрокса объясняется тем, что он блокирует постсинаптические α_1 - и пресинаптические α_2 -адренорецепторы, снижает интенсивность стимуляции структур гипоталамуса, тесно связанных с лимбико-ретикулярной системой.

Заключение. Тяжесть ПА у лиц молодого возраста зависит от уровня тревожности. Вегетрокс характеризуется значимым положительным влиянием на показатели шкалы тяжести панического расстройства и шкалы тревоги Кови при ПА.

Ключевые слова: паническая атака; тревожное состояние; патогенез; вегетрокс.

Контакты: Мария Лазаревна Чухловина: alexei.chukh@mail.ru

Для ссылки: Чухловина М.Л. Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):37–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-37-41

Features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks in young people

Chukhlovina M.L.

Department of Neurology and Psychiatry, B.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia

Objective: to investigate the features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks (PAs) in young people.

Patients and methods. A total of 39 outpatients (27 females and 12 males) aged 19 to 38 years with PAs were examined. The Panic Disorder Severity Scale (PDSS) was used to measure the severity of clinical manifestations of PAs; the Covey Anxiety Scale was employed to identify an anxiety state. In order to exclude depressed patients from being examined, the Montgomery—Asberg rating scale was applied to assess the severity of depression. All the patients were divided into two groups: 1) 22 patients with PAs who received standard therapy and the alpha-adrenoblocker proroخان (Vegetrox) as a 15-mg tablet thrice daily for 8 weeks; 2) 17 patients who were prescribed only standard therapy. The patients were examined twice before and 4 weeks after the end of an 8-week vegetrox therapy cycle.

Results and discussion. In the patients of both groups with PAs, the total score ranged from 3 to 11, with the median PDSS score of 7. According to the Covey anxiety scale, an anxiety state developed in 33 patients; only the symptoms of anxiety were detected in 6. There was a direct significant correlation between the PDSS and Covey anxiety scale values; Spearman's rank correlation coefficient was 0.681 ($p < 0.01$). The PA severity indexes proved to be significantly lower after incorporating Vegetrox into the standard therapy. Comparing the anxiety scale values in the patients of Groups 1 and 2 after the treatment cycle revealed a significant decrease in the level of anxiety in the patients receiving standard therapy and Vegetrox. This effect of the latter may be explained by the fact that it blocks postsynaptic α_1 -adrenoceptors and presynaptic α_2 -adrenoceptors and decreases the stimulation intensity of the hypothalamic structures that are closely connected with the limbicoreticular system.

Conclusion. The severity of PAs in young people depends on the level of anxiety. Vegetrox has a significant positive effect on the values of PDSS and the Covey anxiety scale in PAs.

Keywords: panic attack; anxiety state; pathogenesis; Vegetrox

Contact: Maria Lazarevna Chukhlovina; alexei.chukh@mail.ru

For reference: Chukhlovina M.L. Features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks in young people. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):37–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-37-41

В последние годы во всех развитых странах отмечают значительный рост психовегетативных синдромов у неврологических больных [1–3]. Распространенность панических атак (ПА) в течение жизни в общесоматической сети достигает 22,7% [4]. При этом в большинстве случаев ПА (вегетативные кризы) развиваются у лиц трудоспособного возраста (20–40 лет), женщины страдают в 2 раза чаще. Известно, что ПА возникают, в отличие от многих других пароксизмальных состояний, без предвестников, внезапно, обычно достигая пика в течение первых 10 мин, продолжаясь 20–30 мин, иногда до часа. В настоящее время диагностика и лечение ПА представляют собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку дифференциальная диагностика нередко затруднена из-за наличия жалоб на боль в сердце, сердцебиение, одышку, затрудненное дыхание, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, сопровождающиеся тревогой, страхом смерти. В связи с этим на амбулаторном этапе пациентам нередко ставят ошибочные диагнозы: транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертонический криз, инфаркт миокарда, бронхиальная астма. Пациенты с ПА часто поступают в приемные отделения стационаров, где проходят углубленное кардиологическое и неврологическое обследование, которое не выявляет поражения сердца или нервной системы [5]. В ряде случаев таким пациентам ошибочно устанавливается диагноз соматоформного болевого расстройства, который требует проведения тщательной дифференциальной диагностики [6]. Изучение взаимосвязи ПА с обращением в отделения неотложной помощи с болью в грудной клетке некардиального генеза показало, что в течение 6 мес 34,5% лиц с некардиальной болью в грудной клетке имели хотя бы одну ПА; 77,1% из них обращались за неотложной медицинской помощью [7]. Считается, что в патогенезе ПА большую роль играют дисфункция норадренергической системы среднего мозга, гипоталамических структур, нарушения в лимбической системе, в прецентральной коре [8–9]. В последние годы установлено, что ингибирование синтеза гамма-аминомасляной кислоты в периферическом отделе гипоталамуса и снижение количества или функции глутаматных рецепторов типа 2 в миндалевидных ядрах вызывают ПА [10]. Отмечен терапевтический эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, бензодиазепинов, когнитивно-поведенческой терапии при тревожных расстройствах, в том числе при ПА [11–12]. Клинические исследования систематически показывают эффективность центральных α_1 -адренергических антагонистов, таких как празозин, доксазозин, в уменьшении клинических проявлений ПА [13]. Установлено, что отечественный альфа-блокатор пирроксан (проксан) эффективен при соматоформной вегетативной дисфункции в дозах 45–90 мг/сут [14]. В то же время в литературе вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения психовегетативных синдромов в неврологической практике освещаются недостаточно.

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза, диагностики и терапии пациентов молодого возраста с ПА.

Пациенты и методы. Обследовано 39 амбулаторных пациентов с ПА в возрасте 19–38 лет (27 женщин и 12 мужчин). Средняя продолжительность ПА составляла 2,4 года. Диагноз ПА устанавливали на основе критериев МКБ-10 и DSM-4. При этом исходили из положений о том, что для ПА характерны: 1) приступообразное возникновение и ограни-

ченность во времени; 2) полисистемные вегетативные расстройства; наличие эмоционально-аффективных синдромов [15]. В исследование не включали пациентов с декомпенсацией соматических заболеваний, депрессией, наличием текущих или анамнестических признаков шизофрении, аффективных расстройств, вызванных приемом психоактивных веществ. Для оценки выраженности клинических проявлений ПА использовали шкалу тяжести панического расстройства (Panic disorder severity scale), разработанную в 1997 г. [16]. Для выявления тревожного состояния применяли шкалу тревоги Кови. С целью исключения из обследования пациентов с депрессивными состояниями использовали шкалу Монтомери–Асберга для оценки депрессии. Больных обследовали дважды: при первичном обращении и через 4 нед после окончания курса лечения, который продолжался 8 нед. Дизайн исследования — рандомизированное сопоставимое исследование.

Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. В 1-ю группу включено 22 больных, получавших в составе комплексной терапии (ноотропы, вазоактивные препараты, лекарственные средства для лечения сопутствующей патологии) проксан (вегетрокс). Выбор этого препарата был связан с тем, что показанием для его применения является соматоформная вегетативная дисфункция, протекающая по симпатико-адреналовому типу, поскольку он блокирует постсинаптические α_1 - и пресинаптические α_2 -адренорецепторы, снижает интенсивность стимуляции гипоталамических структур, уменьшая выделение тропных гормонов, гормонов периферических желез; ослабляет передачу адренергических сосудосуживающих импульсов, устраняет спазм и расширяет периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры. Больным с ПА назначали вегетрокс по 1 т (15 мг) внутрь 3 раза в день в течение 8 нед. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 17 пациентов, у которых применяли только стандартную терапию (без вегетрокса).

Полученные результаты обрабатывали непараметрически с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, позволяющего оценить значимость различий в двух несвязанных выборках. Связи между степенью выраженности тревожности и тяжестью ПА изучали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; уровень различий считали значимым при $p < 0,05$.

Результаты. У всех обследованных показатель депрессии по шкале Монтомери–Асберга колебался от 2 до 6 баллов (медиана — 4), что свидетельствовало об отсутствии депрессии, и имелись критерии DSM-4, характерные для ПА. У всех больных четко очерченный период выраженного страха или дискомфорта сопровождался не менее чем четырьмя из следующих симптомов: сердцебиение, пототделение, озноб, ощущение нехватки воздуха, удушье, боль или неприятные ощущения в груди, животе, тошнота, головокружение, дереализация, страх потерять контроль, умереть, парестезии, волны жара или холода, которые появлялись внезапно и достигали пика в течение 10 мин. При этом углубленное кардиологическое, пульмонологическое, гастроэнтерологическое, эндокринологическое обследование не выявляло соматических заболеваний, которые могли быть причиной такого состояния. Пациенты также ранее обращались к психиатрам, которые исключали у них соматизированные расстройства.

При обследовании 39 пациентов с ПА с помощью шкалы тяжести панического расстройства суммарный балл варьировался от 3 до 11 (медиана, Ме — 7). По данным шкалы Кови для оценки тревоги установлено, что тревожное состояние развивалось у 33 пациентов с ПА, только симптомы тревоги выявлены у 6. Известно, что по этой шкале суммарный балл от 0 до 2 расценивается как отсутствие тревожного состояния, от 3 до 5 — как наличие симптомов тревоги, ≥ 6 — как развитие тревожного состояния. Оценка корреляции между показателями шкалы тяжести панического расстройства и шкалы тревоги Кови показала наличие прямой значимой связи. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,681; $p < 0,01$. При анализе клинических особенностей течения панических атак выявлялись три варианта дебюта вегетативных кризов. У наших пациентов преобладал первый вариант ($n=27$), который характеризовался выраженной вегетативной симптоматикой, ощущением страха, возникавшими на фоне полного здоровья, иногда спровоцированными стрессовыми ситуациями. При втором варианте ($n=8$) дебют ПА носил постепенный характер, вегетативные симптомы сначала не сопровождалось ощущением страха, однако под влиянием стресса дома или на работе, повышенных физических и умственных нагрузок развивался развернутый эмоционально-вегетативный криз. Третий вариант дебюта ПА отмечался у 4 больных: ПА возникала внезапно, но на фоне уже существующих тревожных расстройств.

Суммарный балл по шкале тяжести панического расстройства колебался от 4 до 11 (Ме — 7,5) в 1-й группе и от 3 до 11 (Ме — 7) во 2-й, ($p > 0,05$; табл. 1). Суммарный балл по шкале тревоги Кови варьировался от 5 до 12 (Ме — 9) в 1-й группе и от 4 до 12 (Ме — 8) во 2-й ($p > 0,05$; табл. 2). Следовательно, до начала терапии данные группы статистически значимо не различались по показателям шкалы тяжести панического расстройства и шкалы тревоги Кови.

У больных 1-й группы через 4 нед после окончания 8-недельного курса терапии вегетотропом, согласно шкале тяжести панического расстройства, отмечено достоверное улучшение: суммарный балл уменьшился и варьировался от 2 до 9 (Ме — 5), против 4–11 (Ме — 7,5) до лечения ($p < 0,01$; см. табл. 1). Во 2-й группе после стандартной терапии без вегетотропа значимых изменений по данной шкале не произошло: суммарный балл колебался от 2 до 11 (Ме — 6) против 3–11 (Ме — 7), $p > 0,05$. Показатели тяжести ПА были достоверно ниже после включения вегетотропа в стандартную терапию. Соответственно суммарный балл составлял от 2 до 9 (Ме — 5) в 1-й группе против 2–11 (Ме — 6) во 2-й группе, $p < 0,05$.

Анализ изменений показателей шкалы тревоги Кови выявил, что суммарный балл в 1-й группе после лечения достоверно снизился по сравнению с таковым до курса терапии и составлял от 1 до 10 против 5–12 до лечения, ($p < 0,01$; см. табл. 2). Во 2-й группе данный показатель достоверно не изменялся и колебался от 4 до 12 баллов до лечения и от 3 до 11 баллов после него ($p > 0,05$). Сравнение показателей шкалы тревоги между 1-й и 2-й группой после курса лечения выявило достоверное снижение уровня тревоги у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией вегетотроп: соответственно суммарный балл изменялся от 1 до 10 (Ме — 6) против 3–11 (Ме — 8), $p = 0,01$.

Таблица 1. *Пределы колебаний суммарного балла и медианных значений по шкале тяжести панического расстройства до и после курса лечения*

Группа пациентов	Колебания суммарного балла (Ме)
До лечения:	
1-я группа ($n=22$), 1	4–11 (7,5)
2-я группа ($n=17$), 2	3–11 (7,0)
После лечения:	
1-я группа ($n=22$), 3	2–9 (5,0)
2-я группа ($n=17$), 4	2–11 (6,0)
$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,4} > 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$	

Таблица 2. *Пределы колебаний суммарного балла и медианных значений по шкале тревоги Кови до и после курса лечения*

Группа пациентов	Колебания суммарного балла (Ме)
До лечения:	
1-я группа ($n=22$), 1	5–12 (9,0)
2-я группа II ($n=17$), 2	4–12 (8,0)
После лечения:	
1-я группа ($n=22$), 3	1–10 (6,0)
2-я группа ($n=17$), 4	3–11 (8,0)
$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,4} > 0,05$ $p_{3,4} = 0,01$	

Таким образом, выявлено значимое положительное влияние вегетотропа (пророксан) на показатели шкалы тяжести панического расстройства и шкалы тревоги Кови. Пациенты 1-й группы отмечали улучшение самочувствия, уменьшение частоты и тяжести ПА, снижение уровня тревоги. Больные хорошо переносили вегетотроп, легкое головокружение отмечалось в первые 3 дня приема препарата только у 2 пациентов.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что тяжесть ПА достоверно коррелировала с уровнем тревоги по шкале Кови. Известно, что в механизмах развития тревоги большое значение придается нарушениям функционирования центральных норадренергических систем, в частности активности норадренергического ядра ствола головного мозга, называемого голубым пятном (*locus coeruleus*). Показано, что введение пациентам с ПА стимулятора активности данного ядра увеличивало частоту ПА и тревогу, повышало выделение 3-метокси-4-оксифенилгликоля (главного метаболита норадреналина головного мозга), тогда как назначение препарата, снижающего норадренергическую активность, приводило к уменьшению его уровня в плазме крови в большей степени, чем у здоровых лиц [15]. Эти данные подтверждают-

ся исследованиями, выявившими снижение ситуационной тревожности под влиянием альфа-адреноблокатора пророксана [17]. При этом пророксан не оказывает неблагоприятного влияния на психофизиологические параметры и качество профессиональной деятельности, в отличие от феназепама и изопреналина [18]. Действительно, у наших пациентов отмечена хорошая переносимость пророксана (вегетрокс). В настоящем исследовании вегетрокс оказывал достоверное терапевтическое действие на частоту, тяжесть ПА и уровень тревоги у пациентов. Такой эффект вегетрокса объясняется тем, что он блокирует постсинаптические α_1 - и пресинаптические α_2 -адренорецепторы, снижает интенсивность стимуляции структур гипоталамуса, тесно связанных с лимбико-

ретикулярной системой. Результаты нашего исследования согласуются с данными о терапевтическом эффекте пирроксана (пророксана) при купировании ПА [19], а также ПА в структуре посттравматического стрессового расстройства [13].

Заключение. Таким образом, патогенез ПА оказался более сложным, вовлекающим центральные механизмы регуляции вегетативных реакций, развития тревоги, функционирования рецепторного аппарата и нейромедиаторов ЦНС, чем представлялось ранее. Дальнейшие исследования с применением междисциплинарного подхода будут способствовать совершенствованию дифференциальной диагностики, терапии и профилактики ПА, улучшению качества жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьева ОВ, Русая ВВ. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с тревожными расстройствами. Эффективная фармакотерапия. 2011;(1):46-50.
2. Орлова ИН, Орлов ФВ, Голенков АВ. Психоневрологические синдромы у неврологических больных. Врач. 2019;(12):18-21. [Orlova IN, Orlov FV, Golentkov AV. Psychoautonomic syndromes in neurological patients. *Vrach*. 2019;(12):18-21. (In Russ.)].
3. Elias GJB, Giacobbe P, Boutet A, et al. Probing the circuitry of panic with deep brain stimulation: Connectomic analysis and review of the literature. *Brain Stimul*. 2020 Jan-Feb; 13(1):10-14. doi: 10.1016/j.brs.2019.09.010. Epub 2019 Sep 25.
4. Кузюкова АА, Рачин АП. Панические атаки в неврологической практике. Русский медицинский журнал. 2017;(13):986-91. [Kuz'yukova AA, Rachin AP. Panic attacks in neurological practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(13):986-91. (In Russ.)].
5. Шиков АС, Якупов ЭЗ. Особенности дифференциальной диагностики панических атак в приемном отделении. Вестник современной клинической медицины. 2018;(5):135-9. [Shikov AS, Yakupov EZ. The features of panic attack differential diagnosis in admission department. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2018;(5):135-9. (In Russ.)].
6. Парфёнов ВА, Головачёва ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: GEOTAR-Media; 2018. 288 с. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i ee lechenie v neurologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p.].
7. Foldes-Busque G, Denis I, Poitras J, et al. A closer look at the relationships between panic attacks, emergency department visits and non-cardiac chest pain. *J Health Psychol*. 2019 May; 24(6):717-25. doi: 10.1177/1359105316683785. Epub 2017 Jan 5.
8. Steimer T. The biology of fear – and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Sep;4(3):231-49.
9. Viana TG, Bastos JR, Costa RB, et al. Hypothalamic endocannabinoid signalling modulates aversive responses related to panic attacks. *Neuropharmacology*. 2019 Apr;148:284-90. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.022. Epub 2019 Jan 21.
10. Molosh AI, Dustrude ET, Lukkes JL, et al. Panic results in unique molecular and network changes in the amygdala that facilitate fear responses. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb;25(2):442-60. doi: 10.1038/s41380-018-0119-0. Epub 2018 Aug 14.
11. Бобров АЕ, Агамедова ИН, Кузнецова НА. Пароксетин: лечение панического расстройства в условиях неврологического отделения многопрофильной больницы (рандомизированное открытое исследование). Психические расстройства в общей медицине. 2007;(3):3-6. [Bobrov AE, Agamamedova IN, Kuznetsova NA. Paroxetine: treatment of panic disorders in the setting of neurological department at the general hospital (a randomized open study). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(3):3-6. (In Russ.)].
12. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:367-88. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_20.
13. Быков ЮВ, Беккер РА. Пирроксан в психиатрии, неврологии и общесоматической медицине. Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017;19(6):55-61. [Bykov YuV, Bekker RA. Pyrtroxane: a broad efficacy in psychiatry and neurology. Part II. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;19(6):55-61. (In Russ.)].
14. Сергеев ИИ, Лакосина НД, Панкова ОФ. Психиатрия и наркология. Москва: МЕД-пресс информ; 2009. 752 с. [Sergeev II, Lakosina ND, Pankova OF. *Psikhiatriya i narkologiya* [Psychiatry and narcology]. Moscow: MED-press inform; 2009. 752 p.].
15. Вейн МА, редактор. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА; 1998. 752 с. [Vein MA, editor. *Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie* [Vegetative disorders: clinical picture, diagnosis, treatment]. Moscow: MIA; 1998. 752 p.].
16. Shear M, Brown T, Barlow D, et al. Multi-center collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry*. 1997 Nov;154(11):1571-5.
17. Иванов ИВ, Бондаренко РА. Индивидуальный подход к использованию медикаментов для нормализации ситуационной тревожности при психоэмоциональном стрессе. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015;(2):32-5. [Ivanov IV, Bondarenko RA. Individual approach to the use of medications to normalize situational anxiety under the psycho-emotional stress. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2015;(2):32-5. (In Russ.)].
18. Кундашев УК, Саленко ЮА, Морозов ИС и др. Влияние лекарств медиаторного типа на психофизиологический статус человека при моделировании операторской деятельности. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016;(2):9-13. [Kundashev UK, Salenko YuA, Morozov IS, et al. Effect of mediator-type drugs on human psychophysiological status during model operator activity. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2016;(2):9-13. (In Russ.)].
19. Казенных ТВ, Епанчинцева ЕМ, Иванова АА и др. Технология реабилитации пациентов с эпизодической пароксизмальной тревогой. Современные проблемы науки и образования. 2006;(4):43. [Kazennykh TV, Epanchintseva EM, Ivanova AA, et al. Technology for rehabilitation of the patients with episodic paroxysmal anxiety. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2006;(4):43. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.03.2020/29.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Фармамед». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Farmamed. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чухловина М.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2233-0257>

Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Ермак Е.Е., Тонких О.С.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Сахарный диабет (СД) — метаболическое заболевание, которое сопровождается поражением головного мозга, проявляющимся когнитивными нарушениями (КН).

Цель исследования — изучение структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с СД в зависимости от наличия КН. **Пациенты и методы.** Обследовано 60 пациентов с СД 1-го типа и 60 с СД 2-го типа, которые были распределены в группы в зависимости от наличия КН. Для оценки КН использовали Монреальскую шкалу когнитивной дисфункции (MoCA-тест). Анализировали гликемию и ее коэффициенты вариабельности, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Сегментацию изображений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводили с помощью программы FreeSurfer и программного пакета Recon-all. Функциональную МРТ головного мозга выполняли с применением парадигм (для зоны Брока, Вернике и первичной моторной зоны).

Результаты и обсуждение. У пациентов с СД 1-го типа и КН выявлено уменьшение объема белого вещества в целом и гиппокампа справа, у пациентов с СД 2-го типа — объема серого и белого вещества. Функциональная активность первичной моторной зоны и зоны Брока при проведении заданий у пациентов с СД 1-го типа была снижена на 50%, а с СД 2-го — на 80%. Установлена связь между длительностью заболевания, возрастом пациентов, индексом вариабельности гликемии, показателями MoCA-теста и снижением объема гиппокампа, белого и серого вещества и активности моторных зон при СД 1-го и 2-го типов.

Заключение. Атрофия серого и белого вещества головного мозга, нарушение функциональной активности в моторной зоне более значительны при СД 2-го типа. Данные изменения ассоциированы с КН и вариабельностью гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет; сегментация головного мозга; функциональная магнитно-резонансная томография; когнитивные нарушения.

Контакты: Мария Владимировна Матвеева; matveeva.mariia@yandex.ru

Для ссылки: Матвеева МВ, Самойлова ЮГ, Жукова НГ и др. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):42–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46

Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus

Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachev I.V., Ermak E.E., Tonkih O.S.
Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk
2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that is accompanied by brain injury manifested as cognitive impairment (CI).

Objective: to study cerebral structural and functional changes in patients with DM according to the presence of CI.

Patients and methods. Examinations were made in 60 patients with type 1 DM and 60 with type 2 DM who were divided into groups according to the presence of CI. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) was used to evaluate CI. Glycemia and its variability and the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) were analyzed. MRI brain images were segmented using the FreeSurfer program and the Recon-all software package. Brain functional MRI was performed using paradigms (for Broca's, Wernicke's and primary motor areas).

Results and discussion. Patients with type 1 DM and CI were found to have reduced volumes of the entire white matter and the right hippocampus; those with type 2 DM had decreased gray and white matter volumes. The functional activities of the primary motor and Broca's areas were reduced by 50% in patients with types 1 and by 80% in those with type 2 when conducting the tasks. A relationship was established between disease duration, patient age, glycemic variability index, MoCA test results, and decreases in the volumes of the hippocampus and white and gray matter and in the activity of motor areas in types 1 and 2 DM.

Conclusion. Gray and white matter atrophy and impaired motor area functional activity are more significant in type 2 DM. These changes are associated with CI and glycemic variability.

Keywords: diabetes mellitus; brain segmentation; functional magnetic resonance imaging; cognitive impairment.

Contact: Maria Vladimirovna Matveeva; matveeva.mariia@yandex.ru

For reference: Matveeva MV, Samoilova YuG, Zhukova NG, et al. Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):42–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46

Сахарный диабет (СД) — хроническая многокомпонентная патология [1]. Заболевание поражает множество органов и систем, включая головной мозг [2]. СД — независимый фактор риска когнитивных нарушений (КН) [3, 4].

В литературе описано уменьшение объема головного мозга у взрослых с ранней манифестацией СД 1-го типа, которое ассоциировано с КН [5, 6]. Выявлено, что СД 2-го типа связан с глобальной атрофией головного мозга (на 0,2–0,6 SD). При этом КН и уменьшение объема серого и белого вещества головного мозга прогрессируют по мере увеличения длительности заболевания и выраженности инсулинорезистентности [7–9].

В литературе мы не встретили работ, посвященных изучению связи анатомических, структурных изменений головного мозга с СД, а также сравнению этих изменений при разных типах СД.

Цель исследования — анализ структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с СД в зависимости от наличия КН.

Пациенты и методы. Протокол работы был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Критериями не включения являлись: наличие опухолей или перенесенный инсульт; применение ноотропных, психотропных или наркотических веществ; алкоголизм; дефицит витамина B₁₂; гипотиреоз; декомпенсация сердечной недостаточности >II функционального класса; острые события за 6 мес до начала исследования.

В исследование включено 60 пациентов с СД 1-го типа и 60 с СД 2-го типа в возрасте от 18–65 лет. Затем каждую группу разделили на две равные группы по 30 пациентов в зависимости от наличия или отсутствия КН.

Для нейропсихологического тестирования использовали Монреальский опросник когнитивной дисфункции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), в котором максимально возможным количеством баллов считается 30, а за норму принято ≥26 баллов. Для оценки параметров углеводного обмена проводили исследование гликемии натощак глюкозооксидазным методом («Биосен», EKF diagnostic GmbH, Германия), содержания HbA_{1c} с помощью автоматического анализатора Hitachi-911 (Chema Diagnostica, Италия). Вариабельность гликемии определяли с помощью «слепого» мониторингирования в течение 14 сут (прибор iPro™2, Medtronic, США). После получения «сырых» данных с помощью программы Easy GV (version 9.0) вычисляли коэффициенты вариабельности гликемии: стандартное от-

клонение; индекс продолжительности повышения гликемии; индекс лабильности глюкозы; показатель контроля гликемии; индекс риска гипогликемии/гипергликемии; среднесуточные различия уровня глюкозы; среднюю амплитуду колебаний гликемии и среднее значение риска гипогликемических состояний.

МРТ головного мозга проводили в лечебно-диагностическом центре Медицинского института имени Березина Сергея по стандартной процедуре в трех проекциях (T2 4932 ms, TE90 ms, T1) с применением программ с подавлением сигнала свободной воды FLAIR.

Для подготовки данных МРТ использовали программу FreeSurfer (Laboratory for Computational Neuroimaging, США), с помощью которой анализируются данные от сечений. Сегментацию T1–T2-взвешенных изображений выполняли с помощью пакета Recon-all.

Функциональную МРТ (фМРТ) головного мозга проводили с использованием наушников, по которым передавали задания (парадигмы). Использовали следующие парадигмы: для моторной зоны — задание на сжатия пальцев в кулак (выполнялось трижды); для сенсорной зоны речи — пассивное прослушивание текста; для моторной зоны речи — активное словообразование на буквы Л, Т, М. Пациента заранее информировали о заданиях и времени исследования. Периоды активности (выполнения заданий) чередовались с периодами покоя (когда пациент должен спокойно лежать). После выполнения задания у пациента выясняли, хорошо ли он слышал задание, понятен ли был смысл прочитанного. Результаты фМРТ подвергали постпроцессинговой обработке с построением цветных карт (программа Neuro 3DBold).

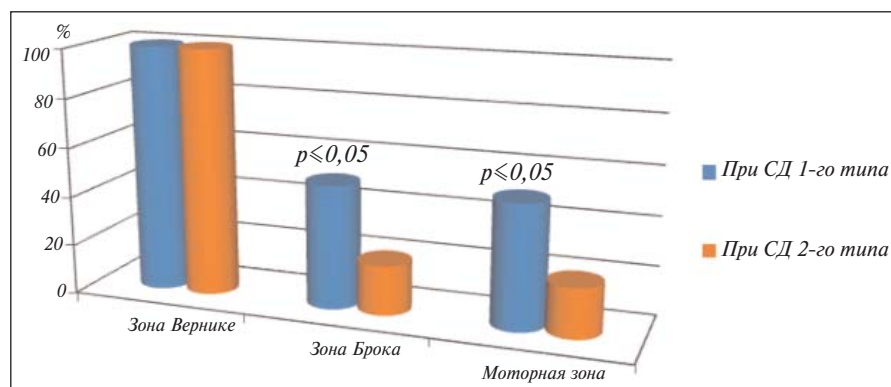
Анализ полученных данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 19.0.0. Для описания определяли среднее арифметическое значение и ошибку при нормальном распределении, медиану — Me [25-й; 75-й перцентили] при ненормальном. Для оценки значимости использовали коэффициенты: W-теста Шапиро–Уилка, Z-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Для определения достоверности применяли критерий χ^2 Пирсона. Корреляционные связи рассчитывали с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты. В исследование были включены пациенты с СД 1-го и 2-го типов, которые в дальнейшем были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия КН. Сформированные группы пациентов с СД были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, параметрам углеводного обмена (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД 1-го и 2-го типов

Показатель	Группа пациентов			
	с СД 1-го типа + КН (n=30)	с СД 1-го типа с отсутствием КН (n=30)	с СД 2-го типа + КН (n=30)	с СД 2-го типа с отсутствием КН (n=30)
Возраст, годы	44 (42–48)	45 (43–48)	53 (37–69)	53 (31–71)
Длительность СД, годы	13 (10–21)	13 (6–23)	10 (4–14)	9 (2–13)
HbA _{1c} , %	8,4 (6,6–9,3)	7,4 (5,4–10,1)	8,2 (6,3–9,9)	7,9 (6,2–9,1)
Гликемия, ммоль/л	8 (5,6–18,3)	8 (7–9)	7,5 (5,6–9,0)	7,2 (7,0–7,5)
МоСА, общий балл	21 (20–22)	27 (21–29)*	20 (17–23)	27 (26–28)*

* $p < 0,05$.



Функциональная активность зон головного мозга при фМРТ у пациентов с СД 1-го и 2-го типов

Брока и моторной зоне наблюдалось ее снижение на 50% при СД 1-го типа и на 80 % при СД 2-го типа (см. рисунок).

При СД 1-го типа у пациентов с КН отмечалось уменьшение объема белого вещества и гиппокампа справа (табл. 2).

У пациентов с СД 2-го типа и наличием КН установлено уменьшение объема гиппокампа справа, серого и белого вещества (табл. 3).

С возрастом у больных с СД 1-го типа отмечено уменьшение объема белого вещества ($r=-0,793$, $p=0,006$), а также гиппокампа ($r=-0,642$, $p=0,046$).

Таблица 2. Показатели морфометрии головного мозга у пациентов с СД 1-го типа, мм³

Анатомическая область	Пациенты с СД 1-го типа		p
	с КН	без КН	
Серое вещество головного мозга, в том числе:	477 933,45 (412 144–586 548)	494 427,05 (457 669–519 187)	0,472
левая гемисфера	239 639,62 (204 262–292 851)	244 241,28 (228 198–258 402)	0,682
правая гемисфера	238 293,83 (207 882–293 696)	250 185,77 (229 471–261 277)	0,193
Белое вещество головного мозга, в том числе:	453 316,58 (432 637–658 709)	476 286,29 (468 997–528 836)	0,392
левая гемисфера	226 867,87 (217 149–333 169)	239 950,17 (235 975–266 039)	0,672
правая гемисфера	226 448,72 (215 488–325 540)	237 965,46 (232 778–263 142)	0,003
Гиппокамп:			
слева	72,51 (71–75)	73,13 (71–75)	0,783
справа	72,36 (72–75)	73,20 (72–74)	0,048

Таблица 3. Показатели морфометрии головного мозга у пациентов с СД 2-го типа, мм³

Анатомическая область	Пациенты с СД 2-го типа		p
	с КН	без КН	
Серое вещество головного мозга, в том числе:	563 243,70 (510 424—616 064)	454 615,34 (424 333—484 645)	0,002
левая гемисфера	312 004,67 (307 005—317 005)	226 822,41 (208 253—329 059)	0,038
правая гемисфера	319 058,91 (309 059—329 059)	227 792,93 (216 080—242 818)	0,019
Белое вещество головного мозга, в том числе:	663 708,70 (658 709—668 709)	472 668,50 (444 807—537 620)	0,002
левая гемисфера	306 853,00 (301 853—311 853)	238 402,20 (221 356—270 648)	0,722
правая гемисфера	309 284,94 (304 285—314 285)	233 810,48 (223 450—266 972)	0,023
Гиппокамп:			
слева	74,78 (74—76)	72,99 (72—75)	0,382
справа	73,58 (73—75)	72,22 (72—75)	0,042

При анализе гликемии при СД 1-го типа отмечено повышение коэффициента вариальности — риска гипогликемии: 6,1 (2,5–14,0) против 1,3 (1,23–1,33) и гипергликемии: 5,3 (3,5–9,5) против 2,2 (1,9–2,5), а также средней амплитуды колебаний глюкозы: 8,7 (4,9–9,9) против 5,76 (3,7–6,17), $p<0,05$. Тогда как при СД 2-го типа зарегистрировано увеличение лабильности гликемии: 15,0 (7,70–34,30) против 3,5 (0,99–5,1) и качества контроля гликемии: 6,5 (0,35–25,17) против 1,55 (0,06–3,5), $p<0,05$.

При оценке фМРТ для обоих типов СД была характерна адекватная оксигенация зоны Вернике, тогда как в зоне

Кроме того, у пациентов с увеличением длительности заболевания снижается активность зоны Брока ($r=-0,738$, $p=0,015$) и первичной моторной зоны ($r=-0,738$, $p=0,015$). Индекс лабильности гликемии ассоциирован с уменьшением гиппокампа ($r=-0,685$, $p=0,029$) и функциональной активности зоны Брока ($r=-0,870$, $p=0,01$) и первичной моторной коры ($r=-0,870$, $p=0,01$).

Повышенный индекс риска гипергликемии при СД 2-го типа зарегистрирован у пациентов с меньшим объемом белого вещества в целом ($r=-0,998$, $p=0,040$). Более часто снижение активности в зоне Брока и моторной коре диаг-

ностировали у пациентов с КН и полиневропатией ($r=-1,0$, $p\leq 0,001$; $r=-1,0$, $p\leq 0,001$). С увеличением возраста пациентов отмечалось более выраженное уменьшение объема серого ($r=-1,0$; $p\leq 0,001$) и белого ($r=-0,9$; $p\leq 0,001$) вещества.

Обсуждение. Изучение структурных и функциональных изменений головного мозга при СД имеет огромное теоретическое и практическое значение. На современном этапе развития нейроэндокринологии СД рассматривается как важный фактор формирования когнитивной дисфункции [4, 10, 11]. В нашем исследовании отмечено, что у больных с СД 1-го и 2-го типов когнитивная дисфункция была представлена легкими и умеренными нарушениями, что согласуется с данными российских и зарубежных авторов [4, 12]. При этом пациенты с СД 1-го и 2-го типов относились к средней возрастной группе (44 и 53 года соответственно), в то же время в представленных ранее исследованиях основной причиной деменции при СД считались изменения, усугублявшиеся с возрастом [12, 13]. По-видимому, большее значение все-таки имеют время манифестации и длительность СД [14]. Так, давность СД в настоящем исследовании превышала 5 лет и составляла 13 лет для СД 1-го типа и 9 лет СД 2-го типа. Более весомый вклад в развитие КН при СД вносит дисгликемия [15, 16]. Мы выявили, что не само по себе ее повышение или снижение, а именно флюктуация уровня глюкозы плазмы больше соотносится с изменением как структурных показателей, так и когнитивных функций. Что касается вариабельности метаболических параметров, то, по данным S. Lee и соавт. [17], она наиболее выражена у пациентов с СД молодого возраста. Однако, как оказалось, в группе больных СД 2-го типа этот параметр также значительно влияет на описанные выше показатели морфометрии головного мозга и нейропсихологические тесты. По-видимому, в пожилом возрасте эту связь труднее проследить, поскольку существуют и другие многочисленные факторы риска деменции и реже проводится непрерывное мониторирование гликемии [17, 18]. В то же время в тайваньском исследовании у больных с СД 2-го типа было подтверждено, что флюктуации уровня глюкозы и высокий уровень HbA1c связаны с риском развития болезни Альцгеймера независимо от наличия традиционных факторов риска [19]. В предыдущем исследовании мы показали влияние противодиабетической терапии на изменение когнитивных функций, однако при анализе морфометрических и функциональных параметров головного мозга значимых корреляций с использованием лекарственных средств не выявлено [20].

По нашим данным, при оценке фМРТ активность моторной и сенсорной зон речи снижена у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, особенно в лобной коре при выполнении заданий увеличенной сложности, что согласуется с данными J. Li и соавт. [21].

При более подробном анализе МоСА-теста выявлено снижение в заданиях на беглость речи, что согласуется с данными нейропсихологического исследования и нейровизуализации. Кроме того, при анализе фМРТ у пациентов с полиневропатией отмечена более сильная активность не только в соматосенсорных областях мозга, но и в зонах, отвечающих за когнитивные процессы [22]. В нашей работе также наблюдалось снижение активации этих зон при наличии полиневропатии, что говорит о связи микроангиопатии и КН при СД. Таким образом, изменения, выявленные при фМРТ у пациентов с СД, могут быть предиктором когнитивного снижения [23].

При проведении МРТ обнаруживаются атрофия серого и белого вещества, которые связаны с когнитивным снижением при СД [24, 25]. В основном определяется уменьшение объемов головного мозга в корковых областях, включая затылочную, нижнюю лобную и парагиппокампальную области [26, 27]. В настоящем исследовании при СД и КН зарегистрировано уменьшение объема белого вещества и гиппокампа справа. Эти изменения прогрессируют с увеличением длительности заболевания и возраста, а также вариабельности гликемии. Уменьшение размеров гиппокампа отмечено в других экспериментальных и клинических исследованиях при СД [27, 28]. Тяжелая гипогликемия в анамнезе ассоциирована с меньшим объемом серого вещества в левой верхней височной области, тогда как хроническая гипергликемия – с изменением объема серого вещества в правой задней теменной и правой префронтальной областях. Примечательно, что снижение вариабельности гликемического контроля приводит к уменьшению темпов атрофии мозговой ткани [29].

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с СД обоих типов выявлены атрофия серого, белого вещества головного мозга и гиппокампа, а также нарушение оксигенации в моторной зоне. Данные изменения ассоциировались с КН и вариабельностью гликемии.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу центра МРТ Медицинского института имени Березина Сергея г. Томска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xia W, Chen YC, Luo Y, et al. Decreased Spontaneous Brain Activity and Functional Connectivity in Type 1 Diabetic Patients Without Microvascular Complications. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(6):2694-2703. doi: 10.1159/000495960. Epub 2018 Dec 12.
2. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016 Oct;71(7):563-576. doi: 10.1037/a0040455.
3. Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, et al. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1261-5. doi: 10.2337/dc08-2143. Epub 2009 Apr 14.
4. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский Совет. 2019;(6):27-33. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Meditinskii sovet*. 2019;(6): 27-33. (In Russ.)].
5. Franc DT, Kodl CT, Mueller BA, et al. High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1): 315-9. doi: 10.2337/db10-0598. Epub 2010 Oct 27.
6. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1431-7. doi: 10.2337/diacare.28.6.1431.
7. Van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29(11):2539-48. doi: 10.2337/dc06-1637.
8. Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al; SMART-MR Study Group. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study.

- J Neurol Sci.* 2013 Sep 15;332(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.019. Epub 2013 Jul 6.
9. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al; WHIMS-MRI Study Group. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):90-7. doi: 10.2337/dc12-0555. Epub 2012 Aug 29.
10. De Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, et al; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1309-14. doi: 10.2337/dc09-1923. Epub 2010 Mar 18.
11. Гацких ИВ, Веселова ОФ, Брикман ИН и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа. [Gatskikh IV, Veselova OF, Brikman IN, et al. Cognitive impairment in type 2 diabetes.] <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20805>
12. Munshi MN. Cognitive dysfunction in elderly adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017 Apr; 40(4):461-67. doi: 10.2337/dc16-1229.
13. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
14. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29-36. doi: 10.3233/JAD-161250.
15. Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Жукова НГ, Ротканк МА. Вариабельность гликемии и когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Клиническая медицина. 2018;96(8):741-5.
- [Samoilova YuG, Matveeva MV, Zhukova NG, Rotkank MA. Glycemic variability and cognitive impairment in patients with type 1 diabetes. *Klinicheskaya meditsina.* 2018;96(8):741-5. (In Russ.)].
16. He J, Ryder AG, Li S, et al. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(6):1342-1353. doi:10.1111/jdi.12840
17. Lee S, Han K, Cho H, et al. Variability in metabolic parameters and risk of dementia: a nationwide population-based study. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Oct 27;10(1):110. doi: 10.1186/s13195-018-0442-3.
18. Van Bussel FC, Backes WH, van Veenendaal TM, et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study. *Diabetes.* 2016 Aug;65(8):2404-13. doi: 10.2337/db16-0128. Epub 2016 May 23.
19. Lyoo IK, Yoon S, Renshaw PF, et al. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013 Aug 23;8(8):e71304. doi: 10.1371/journal.pone.0071304. eCollection 2013.
20. Matveeva M, Samoilova YG, Zhukova NG, et al. Antidiabetic drugs and cognitive impairment in type 2 diabetes. *Medical Science.* 2019; 23:369-74
21. Li J, Zhang W, Wang X, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals differences in brain activation in response to thermal stimuli in diabetic patients with and without diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One.* 2018 Jan 5; 13(1):e0190699. doi: 10.1371/journal.pone.0190699. eCollection 2018.
22. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol.* 2015 Mar;14(3):329-40. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70249-2. Epub 2015 Feb 16.
23. Van Duinkerken E, Ijzerman RG, Klein M, et al. Disrupted subject-specific gray matter network properties and cognitive dysfunction in type 1 diabetes patients with and without proliferative retinopathy. *Hum Brain Mapp.* 2016 Mar;37(3):1194-208. doi: 10.1002/hbm.23096. Epub 2015 Dec 23.
24. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J, et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013 Feb; 62(2):581-9. doi: 10.2337/db12-0696. Epub 2012 Nov 8.
25. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes.* 2006 Feb;55(2):326-33. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0520.
26. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):445-50. doi: 10.2337/dc08-1657. Epub 2009 Jan 16.
27. Choi J, Chandrasekaran K, Demarest TG, et al. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Aug;1(8):589-604. doi: 10.1002/acn3.86. Epub 2014 Aug 19.
28. Hershey T, Perantie DC, Wu J, et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):236-41. doi: 10.2337/db09-1117. Epub 2009 Oct 15.
29. Erus G, Battapady H, Zhang T, et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):97-104. doi: 10.2337/dc14-1196. Epub 2014 Oct 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.03.2020/30.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке гранта Президента Российской Федерации, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by a grant of the President of the Russian Federation, agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Матвеева М.В. <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Самойлова Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Жукова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Толмачев И.В. <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>

Ермак Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2940-6515>

Тонких О.С. <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике

Власов П.Н.¹, Карлов В.А.¹, Жидкова И.А.¹, Дмитренко Д.В.², Рудакова И.Г.³, Данилова Т.В.⁴, Калинин В.А.⁵, Гребенюк О.В.⁶, Герцен А.П.⁷, Журавлев Я.С.⁸, Карась А.Ю.⁹, Парамонова Е.Н.¹⁰, Пономарева И.В.¹¹, Мигуськина О.И.¹², Собянина Н.А.¹³, Сухова Д.В.¹⁴, Саломатин Ю.В.¹⁵, Ертахова М.Л.¹⁶, Гогугадзе Т.М.¹⁷, Шамрай А.П.¹⁸
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁶ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁷ООО «Эпилепсия 56», Оренбург; ⁸ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №2», Оренбургская область, с. Старица; ⁹ООО «Эпинеиро», Саратов; ¹⁰ООО «Алгоритм», Центр эпилепсии и пароксизмальных состояний, Новосибирск; ¹¹ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск; ¹²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №11», Новосибирск; ¹³ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁴Медицинский институт имени Березина Сергея, Ижевск; ¹⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» ДЗ г. Москвы, Москва; ¹⁶БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁷СПБ ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №6», Городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург; ¹⁸ГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», Барнаул
¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁶Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁷Россия, 460050, Оренбург, ул. Ноябрьская, 43/5; ⁸Россия, 460551, Оренбургская область, Оренбургский район, с. Старица, пер. Майский, 2; ⁹Россия, 410071, Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8; ¹⁰Россия, 630049, Новосибирск, Красный проспект, 186/1; ¹¹Россия, 454021, Челябинск, проспект Победы, 287; ¹²Россия, 630120, Новосибирск, ул. Танкистов, 23; ¹³Россия, 641990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹⁴Россия, 426035, Ижевск, ул. Репина, 35; ¹⁵Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ¹⁶Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 79; ¹⁷Россия, 191167, Санкт-Петербург, Обводного канала наб., 9И; ¹⁸Россия, 656056, Барнаул, ул. Луговая, 19

Цель исследования — ретроспективная оценка российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике в качестве препарата дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией (ФЭ) в возрасте 12 лет и старше.

Пациенты и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование, в ходе которого врачи заполняли стандартные анкеты с характеристиками заболевания и проводимой терапии. Максимальная длительность наблюдения составляла 12 мес. Каждого пациента включали в исследование только 1 раз на срок проведения исследования. Проанализировано 164 случая фармакорезистентной ФЭ. Средний возраст пациентов — 37,7 года, соотношение мужчин и женщин — 1:1. Длительность заболевания более 10 лет была у 68,7% пациентов; структурная эпилепсия имела у 68,2% (височная локализация очага — у 53,4% и лобная — у 39,1%).

Результаты и обсуждение. Большинству пациентов (26,6%) ПЕР назначали после трех предшествующих линий терапии, максимальное число препаратов в комбинации до назначения ПЕР составляло 2 (50,9%) и 3 (29,6%). Исходная частота всех типов приступов достигала 9 [3; 34] в месяц, билатеральных тонико-клонических с фокальным началом — 3 [2; 6] в месяц. На комбинированной терапии с включением ПЕР удалось добиться исчезновения всех типов приступов в 22,7% случаев, респондеры (по всем типам приступов) — 52,8%, а ремиссия билатеральных тонико-клонических приступов достигнута у 60,8% пациентов, респондеры — 27,8%. Удержание на терапии к 12 мес наблюдения — 80,7% (95% доверительный интервал 72,3–89,1). Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 31,3% пациентов; наиболее частыми НЯ были сонливость (10,4%), агрессия (9,8%), раздражительность (6,7%), прочие НЯ наблюдались в единичных случаях. Средняя доза ПЕР составила 8 мг.

Заключение. ПЕР оказался эффективным у пациентов с резистентными формами ФЭ при максимальной длительности наблюдения в рутинной клинической практике 12 мес. Ремиссия всех типов приступов была достигнута в 22,7% случаев, снижение числа приступов ≥50% — в 52,8%, удержание на терапии — в 80,7%. Препарат оказывал терапевтическое действие при всех типах фо-

кальных приступов и был максимально эффективен при билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным началом. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЕР продемонстрировал предсказуемый профиль безопасности.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная эпилепсия; эффективность; переносимость; безопасность; нежелательные явления; побочные эффекты; удержание на терапии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55

A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice

Vlasov P.N.¹, Karlov V.A.¹, Zhidkova I.A.¹, Dmitrenko D.V.², Rudakova I.G.³, Danilova T.V.⁴, Kalinin V.A.⁵, Grebenyuk O.V.⁶, Gertsen A.P.⁷, Zhuravlev Ya.S.⁸, Karas A.Yu.⁹, Paramonova E.N.¹⁰, Ponomareva I.V.¹¹, Miguskina O.I.¹², Sobyagina N.A.¹³, Sukhova D.V.¹⁴, Salomatin Yu.V.¹⁵, Ertakhova M.L.¹⁶, Gogvadze T.M.¹⁷, Shamray A.P.¹⁸

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow; ⁴Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁶Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁷ООО «Epilepsy 56», Orenburg; ⁸Orenburg Regional Clinical Mental Hospital Two, Staritsa, Orenburg Region; ⁹ООО «Epineuro», Saratov; ¹⁰ООО «Algorithm», Center of Epilepsy and Paroxysmal States, Novosibirsk; ¹¹Regional Clinical Hospital Three, Chelyabinsk; ¹²City Clinical Hospital Eleven, Novosibirsk; ¹³Perm Territorial Clinical Hospital, Perm; ¹⁴Sergey Berezin Medical Institute, Izhevsk; ¹⁵Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁶Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ¹⁷City Mental Hospital Six, City Epileptology Center, Saint Petersburg; ¹⁸Yu.K. Erdman Altai Territorial Clinical Mental Hospital, Barnaul

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ³61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ⁴49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁶2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁷43/5, Noyabrskaya St., Orenburg 460050, Russia; ⁸2, Maisky Lane, Staritsa, Orenburg District, Orenburg Region 460551, Russia; ⁹151/8, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410071, Russia; ¹⁰186/1, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630049, Russia; ¹¹287, Pobeda Prospect, Chelyabinsk 454021, Russia; ¹²23, Tankists St., Novosibirsk 630120, Russia; ¹³85, Pushkin St., Perm 641990, Russia; ¹⁴35, Repin St., Izhevsk 426035, Russia; ¹⁵43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ¹⁶79, Lenin St., Izhevsk 426009, Russia; ¹⁷9i, Obvodnoi Kanal Embankment, Saint Petersburg 191167, Russia; ¹⁸19, Lugovaya St., Barnaul 656056, Russia

Objective: to retrospectively assess the Russian experience with perampanel (PER) in everyday clinical practice as an adjunctive medication for the treatment of patients aged 12 years or older with focal epilepsy (FE).

Patients and methods. A multicenter retrospective study was conducted, during which the physicians filled out standard questionnaires assessing the characteristics of the disease and the therapy performed. The maximum follow-up period was 12 months. Each patient was included in the study only once for the duration of the study. A total of 164 cases of pharmacoresistant FE were analyzed. The patients' mean age was 37.7 years; the male to female ratio was 1:1. The disease duration over 10 years was in 68.7% of patients; structural epilepsy was present in 68.2% (temporal and frontal lesions in 53.4 and 39.1%, respectively)

Results and discussion. Most (26.6%) patients were prescribed PER after three previous lines of therapy; before PEP administration, there was a maximum of 2 (50.9%) and 3 (29.6%) drugs, respectively, in the combination. The initial frequency of all seizure types reached 9 [3; 34] per month; that of focal-onset bilateral tonic-clonic seizures was 3 [2; 6] per month. Combined therapy including PER could lead to the disappearance of seizures in 22.7% of cases; the responders (by all seizure types) were 52.8%, whereas the remission rate of bilateral tonic-clonic seizures was 60.8% of patients, the responder rate was 27.8%. At 12 months of follow-up, the therapy retention rate reached 80.7% (95% confidence interval, 72.3–89.1). Adverse events (AEs) were noted in 31.3% of patients; the most frequent AEs were drowsiness (10.4%), aggression (9.8%), irritability (6.7%); other AEs were observed in individual cases. The average dose of PER was 8 mg.

Conclusion. PER was effective in patients with resistant PEs at a maximum follow-up of 12 months in routine clinical practice. Remission of all seizure types was achieved in 22.7% of cases, the decrease in the number of seizures $\geq 50\%$ was seen in 52.8% of cases; the therapy retention rate was 80.7%. The drug had a therapeutic effect in all types of focal seizures and was most effective in focal-onset bilateral tonic-clonic seizures. Along with its good clinical effect, PER demonstrated a predictable safety profile.

Keywords: perampanel; pharmacoresistant focal epilepsy; efficacy; tolerance; safety; adverse events; side effects; therapy retention.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55

Перампанел (ПЕР) — 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'-(1'Н)-он — новейший уникальный противоэпилептический препарат (ПЭП), первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона [1, 2]. Препарат показан для терапии приступов с фокальным началом у пациентов в возрасте 12 лет и старше и максимально эффективен в отношении билатеральных тонико-клонических [3] и генерализованных судорожных [4, 5] приступов. Еще одно показание — дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. К дополнительным положительным свойствам ПЕР относится однократный прием, что существенно упрощает его применение, повышает комплаентность и снижает лекарственные взаимодействия [6, 7]. Качественно новый механизм ПЕР, не похожий ни на один из существующих ныне, предопределяет достижение клинического эффекта при добавлении его практически к любой исходной терапии ПЭП [8]. Ранее В.А. Карлов и соавт. [9] сообщали о результатах лечения ПЕР 52 пациентов, часть из которых была моложе 12 лет. N. Swiderska и соавт. [10] также проводили терапию ПЕР при различных эпилептических синдромах, в том числе у детей младше 12 лет.

Цель исследования — ретроспективная оценка российского опыта применения перампанела (ПЕР) в повседневной клинической практике в качестве препарата дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией (ФЭ) в возрасте 12 лет и старше.

Пациенты и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование, в котором участвовали эпилептологи из разных городов России (Москва, Барнаул, Ижевск, Казань, Красноярск, Новосибирск, Оренбург, Самара, Саратов, Санкт-Петербург, Пермь, Томск, Челябинск). Проанализировано 164 случая фармакорезистентной ФЭ. Возраст пациентов составлял 18–78 лет (средний возраст $37,7 \pm 15,2$ года), соотношение мужчин и женщин — 1:1. Длительность заболевания более 10 лет была у 68,7% пациентов, структурная эпилепсия имела у 68,2% (височная локализация эпилептического очага — у 53,4%, лобная — у 39,1%). На каждого пациента врачи заполняли стандартную анкету, в которой фиксировали сведения о форме эпилепсии, типах и частоте приступов, длительности заболевания, предшествующей терапии, причинах ее смены и текущей схеме приема ПЭП и дозах, схеме индивидуальной титрации ПЕР и его дозе, эффективности, переносимости комбинированной терапии, а также данные опросника общего состояния здоровья и комментариев специалиста, заполнявшего опросник. Максимальная длительность наблюдения составляла 12 мес. Каждого пациента включали в исследование только 1 раз на срок проведения наблюдения.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». В настоящее время исследование продолжается.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; пациенты с фармакорезистентной ФЭ, получающие ПЕР в качестве дополнительного ПЭП; возраст старше 12 лет; неэффективность предшествующей противоэпилептической терапии; исход-

ная частота приступов >1 в месяц. Критерии исключения: тяжелое соматическое заболевание; возраст моложе 12 лет; некомплаентность.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали относительные (%) и абсолютные (n) частоты. При оценке снижения частоты приступов и развития нежелательных явлений (НЯ) определяли также двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ). Для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение ($M \pm SD$), в случае отличия распределения переменных от нормального — медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили] или Me (Min-Max). Для характеристики удержания на терапии использовали анализ кумулятивной выживаемости методом Каплана–Мейера. Сравнение качественных переменных осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Основные параметры заболевания, предшествующей и сопутствующей терапии, ее эффективности и переносимости приведены в табл. 1–4.

Представленные данные свидетельствуют о тяжелом течении заболевания, при котором оказалось безуспешным большинство многократных предыдущих попыток лекарственной терапии. Среднего пациента, включенного в исследование, можно охарактеризовать следующим образом: диагностирована преимущественно височная (53,2%) или лобная (39,1%), структурная (70,5%) эпилепсия с преобладанием фокальных приступов с нарушением осознанности (53%) и билатеральных тонико-клонических приступов

Таблица 1. Основные демографические показатели у пациентов с ФЭ ($n = 164$)

Показатель	Значение
Возраст, годы:	
$M \pm SD$	$37,7 \pm 15,2$
Me [25-й; 75-й перцентили]	33 (25–49)
Min-Max	18–78
Женщины, n (%)	83 (50,6)
Мужчины, n (%)	81 (49,4)

Таблица 2. Характеристика заболевания, n (%)

Показатель	Значение
Длительность заболевания, годы ($n = 163$):	
< 5	24 (14,7)
5–10	27 (16,6)
> 10	112 (68,7)
Этиология эпилепсии ($n = 154$):	
структурная	105 (68,2)
неуточненная	44 (28,6)
Локализация эпилептического очага ($n = 161$):	
височная	86 (53,4)
лобная	63 (39,1)
теменная	5 (3,1)
затылочная	3 (1,9)
не установлена	9 (5,6)

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: указано число проанализированных анкет по каждому параметру.

Таблица 3. Типы и частота приступов

Тип приступов (n=164):	Число пациентов, n (%)	Исходная частота приступов, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Фокальные: без изменения сознания и перехода в билатеральные тонико-клонические	38 (23,2)	10 [6,5; 30]
с изменением сознания без перехода в билатеральные тонико-клонические	87 (53)	10 [6; 18,5]
Билатеральные тонико-клонические с фокальным началом	73 (44,5)	3 [2; 6]
Сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических	38 (23,2)	9 [3; 34]
Другие	9 (5,5)	8 [5; 300]

Примечание. У одного пациента могло наблюдаться сочетание разных локализаций очага, а также разных типов приступов.

Таблица 4. Характеристика терапии, n (%)

Показатель	Значение
Число линий предшествующей терапии (n=158):	
1	19 (12,0)
2	28 (17,7)
3	42 (26,6)
4	18 (11,4)
5	25 (15,8)
>5	26 (16,5)
Максимальное число препаратов в комбинации до назначения ПЕР (n=159):	
1	23 (14,5)
2	81 (50,9)
3	47 (29,6)
4	8 (5)
Сопутствующие ПЭП (n=159):	
вальпроаты	90 (54,9)
карбамазепин	44 (26,8)
леветирацетам	39 (23,8)
топирамат	28 (17,1)
ламотриджин	25 (15,2)
окскарбазепин	24 (14,6)
фенобарбитал	16 (9,8)
лакосамид	15 (9,1)
бензодиазепины	5 (7,1)
прегабалин	5 (3,3)
зонисамид	1 (1,4)
фенитоин	1 (1,4)
Длительность приема ПЕР, мес (n=164):	
1	5 (3,0)
2	11 (6,7)
3	52 (31,7)
6	26 (15,9)
9	18 (11)
12	52 (31,7)

Примечание. Пациент мог получать одновременно несколько ПЭП.

(44,5%). Исходная частота всех типов приступов — 9 [3; 34] в месяц; билатеральных тонико-клонических — 3 [2; 6] в месяц, что указывает на изначально высокую активность заболевания за 4 нед до назначения ПЕР.

В большинстве случаев ПЕР включали в схему на 4-м этапе терапии (26,6%), при этом ранее пациенты уже принимали максимально 2 (50,9%) или 3 (29,6%) ПЭП (кроме ПЕР), в основном вальпроат (54,9%), карбамазепин (26,8%) и леветирацетам (23,8%).

Результаты. Эффективность терапии за 12 мес наблюдения представлена в табл. 5. Как следует из табл. 5, в 22,7% случаев удалось добиться полной ремиссии всех типов приступов и в 60,8% — билатеральных тонико-клонических приступов. Среди пациентов, у которых развилась ремиссия всех типов приступов за период 12 мес, лиц женского пола оказалось почти в 2 раза больше (64,3%), чем лиц мужского пола (35,7%). Для достижения ремиссии всех типов припадков наиболее часто (38,5%) требовалось 3 линии предшествующей терапии, а максимальное число комбинаций до назначения ПЕР равнялось 2 (69,2%). Оказалось, что ремиссия чаще наблюдалась при лобной локализации эпилептического очага (69,2%) и при структурной эпилепсии (64,3%).

НЯ выявлены в 51 из 164 проанализированных анкет, что составило 31,3% (95% ДИ 24,5–38,7). Характеристика НЯ представлена в табл. 6. Среди НЯ наиболее часто встречались сонливость, агрессия, раздражительность, шаткость походки и головокружение. При этом только частота сонливости превышала 10%, все остальные НЯ были единичными. Раздражительность достоверно чаще наблюдалась у лиц женского пола (отношение шансов 4,87; 95% ДИ 1,02–23,29). Агрессия регистрировалась только при структурной эпилепсии ($p=0,02$, точный критерий Фишера), преимущественно на фоне суточной дозы ПЕР 8 мг, снижение которой до 6 мг в подавляющем большинстве случаев нивелировало это НЯ. И только в 2 из 16 случаев агрессия развивалась при суточной дозе ПЕР 4 мг. У 4 пациентов (у 3 — с лобной и у 1 — с височной локализацией эпилептического очага) при появлении агрессии в сочетании с другими НЯ и недостаточным эффектом проводимой терапии ПЕР был отменен. Однако у всех пациентов с агрессией ($n=16$) зависимости возникновения данного НЯ от локализации эпилептического очага, возраста и приема сопутствующих ПЭП не выявлено.

Показатель удержания на терапии, являющийся, по сути, производным от эффективности/переносимости, составил за 12 мес 80,7% (95% ДИ 72,3–89,1; рис. 1). Медиана последней эффективной дозы ПЕР — 8 мг/сут.

По данным опросника о состоянии здоровья пациентов, наивысший эффект был достигнут по показателям «благополучие», «настроение», «энергичность» (рис. 2).

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании объединенные результаты применения ПЕР у пациентов в Российской Федерации свидетельствуют о его высокой эф-

фективности при ФЭ. Особенность исследований, проводимых в реальной клинической практике, заключается в том, что практикующий врач не ограничен протоколом, как в рандомизированных исследованиях, в которых всегда фиксированы исходная частота приступов, количество сопутствующих ПЭП, скорость титрования препарата и др.

Суммарно в настоящем исследовании удалось добиться ремиссии всех типов приступов в 22,7% наблюдений; $\geq 50\%$ снижения частоты приступов в 52,8%; удержания на терапии в течение 12 мес в 80,7%. Эти результаты сопоставимы с показателями, полученными К. Sierdzan и Н. Hodgson [11], и существенно выше, чем в других работах (табл. 7). В настоящем исследовании более высокая эффективность ПЕР, чем в опубликованных ранее анализах при ФЭ ($n=52$) [9, 15], объясняется более ранним назначением препарата, так как эффективность зависит от этапности терапии ПЭП [16]. Максимальный положительный результат комплексной терапии с применением ПЕР получен при билатеральных тонико-клонических приступах, которые прекратились в 60,8% случаев, а снижение их частоты $\geq 50\%$ достигнуто в 27,8%, что сопоставимо с результатами опубликованных ранее работ (см. табл. 7). И лишь в исследовании Е. Shah и соавт. [17] максимальное улучшение получено при фокальных приступах с изменением осознанности по сравнению с другими типами приступов, что объясняется разнородной выборкой (представлены пациенты не только с ФЭ). Результаты объединенного анализа европейских наблюдательных исследований повседневной клинической практики ($n=2396$) позволяют предполагать более высокий эффект применения ПЕР в качестве дополнительного ПЭП в группе пациентов старше 65 лет: показатель удержания на препарате за 12 мес — 48%, а ремиссии — 28% [18].

Медиана эффективной суточной дозы ПЕР в настоящем исследовании составила 8 мг, а в предыдущем — 6 мг [9]. Проведенный дополнительно анализ не позволил выделить оптимальную комбинацию для ПЕР, поскольку его действие проявлялось независимо от сопутствующего ПЭП. Однако, по данным масштабного исследования, проведенного в Испании, применение ПЕР совместно с фермент-индуцирующими ПЭП снижало эффективность комбинированной терапии [12], что имеет фармакокинетическое обоснование [7].

Таблица 5. Эффективность терапии за 12 мес наблюдения

Показатель	Число пациентов, n	% (95% ДИ)
Все типы приступов ($n=163$):		
отсутствие	37	22,7 (16,8; 29,6)
снижение частоты $\geq 50\%$ (респондеры)*	86	52,8 (45,1; 60,3)
снижение частоты $< 50\%$	17	10,4 (6,4; 15,8)
отсутствие динамики	16	9,8 (6; 15,1)
увеличение частоты	7	4,3 (1,9; 8,2)
Билатеральные тонико-клонические приступы ($n=97$):		
отсутствие	59	60,8 (50,9; 70,1)
снижение частоты $\geq 50\%$ (респондеры)*	27	27,8 (19,7; 37,3)
снижение частоты $< 50\%$	2	2,1 (0,4; 6,4)
отсутствие динамики	5	5,2 (2; 10,9)
увеличение частоты	4	4,1 (1,4; 9,5)

*Респондеры — пациенты со снижением частоты приступов $\geq 50\%$, но $< 100\%$.

Таблица 6. Характеристика НЯ

НЯ	Число пациентов, n	% (95% ДИ)
Сонливость	17	10,4 (6,4; 15,8)
Агрессия	16	9,8 (6; 15,1)
Раздражительность	11	6,7 (3,6; 11,4)
Шаткость походки	10	6,1 (3,2; 10,6)
Головокружение	8	4,9 (2,3; 9)
Заторможенность	3	1,8 (0,5; 4,8)
Головная боль	2	1,2 (0,3; 3,9)
Повышение аппетита	2	2,9 (0,6; 9,1)
Психомоторное возбуждение	2	2,9 (0,6; 9,1)
Нарушение поведения	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение почерка	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение памяти	1	1,4 (0,2; 6,6)
Нарушение зрения	1	1,4 (0,2; 6,6)
Тревожность	1	1,4 (0,2; 6,6)
Страх	1	0,6 (0,1; 2,8)
Всего	51	31,3 (24,5–38,7)

Примечание. У одного пациента могло быть несколько НЯ, развившихся последовательно или одновременно.

Наше исследование подтвердило хорошую переносимость ПЕР: НЯ зарегистрированы всего в 31,3% наблюдений ($n=51$). Наиболее частым НЯ была сонливость (10,4% случаев), остальные НЯ встречались существенно реже. В целом процент НЯ в настоящем исследовании был меньше, чем в опубликованных ранее работах, вероятно, из-за отсутствия жесткого протокола, к тому же при появлении минимальных признаков НЯ врач сразу объяснял пациенту необходимость приема препарата непосредственно перед сном, а в некоторых случаях временно снижал дозу ПЕР либо на несколько дней назначал схему приема ПЕР через день.

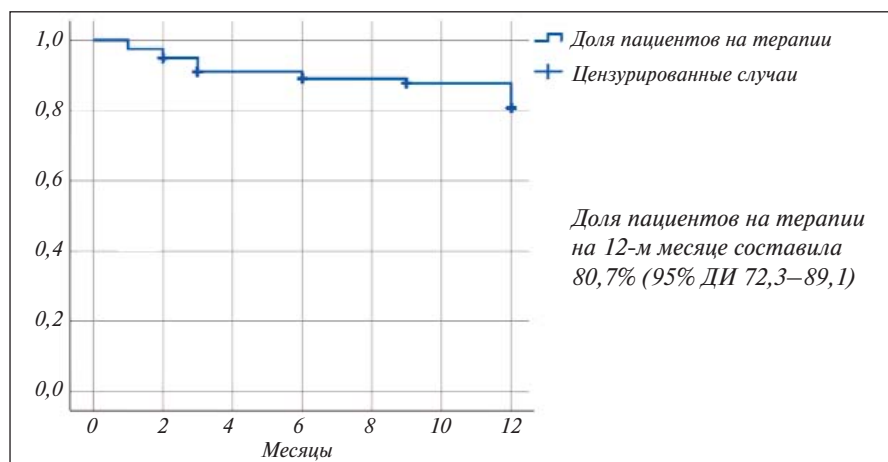


Рис. 1. Показатель удержания на терапии

ческие побочные эффекты, как депрессия, психоз, раздражительность/эмоциональная лабильность, для пациентов, получающих вальпроевую кислоту, нехарактерны [20]. Известно, что раздражительность и агрессия также могут развиваться при применении в составе комплексной терапии леветирацетама и топирамата [21]. В таких ситуациях рекомендуется целенаправленно собирать анамнез психических/поведенческих проблем у пациента и активно мониторить возможные проявления агрессии. Настоящий анализ показывает, что практикующие врачи знают, что терапия ПЕР может вызывать данное НЯ, о чем свидетельствует пусть незначи-

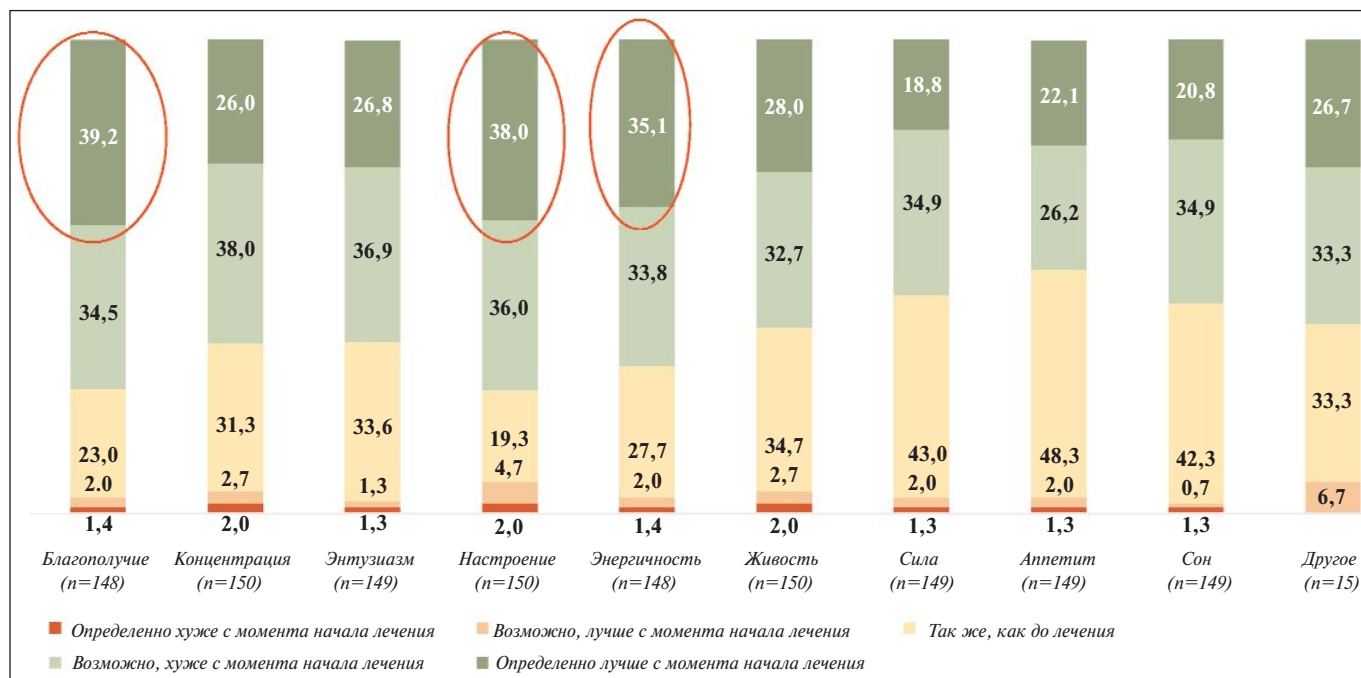


Рис. 2. Оценка общего состояния здоровья

Агрессия как наиболее настораживающее НЯ (9,8%) была преходящей и в большинстве наблюдений нивелировалась после снижения суточной дозы ПЕР до 6 мг. Лишь в 4 случаях при сочетании агрессии с другими НЯ и недостаточным эффектом проводимой терапии ПЕР был отменен. У всех пациентов данное НЯ статистически значимо ($p=0,02$) регистрировалось при структурной ФЭ, однако не удалось выявить его взаимосвязь с другими характеристиками заболевания — возрастом, локализацией эпилептического очага и приемом сопутствующих ПЭП. В исследовании В. Ренгое и соавт. [19] агрессия при терапии ПЕР отмечалась преимущественно у подростков, в отличие от результатов, полученных в России, где это НЯ зарегистрировано только у 2 пациентов 15 и 16 лет (возможно, это обусловлено малым общим количеством подростков в выборке). Больше половины пациентов с агрессией принимали вальпроевую кислоту в составе политерапии, однако такие психи-

тельное, но снижение его частоты по сравнению с предыдущим исследованием [9], хотя объем выборки возрос в 3 раза.

В целом пациенты очень высоко оценили ПЕР в составе комплексной терапии: в большинстве наблюдений качество жизни улучшилось, и лишь менее 10% пациентов указали, что оно стало «определенно хуже» либо «возможно хуже» по сравнению с началом терапии ПЕР (см. рис. 2). В анкетах больные эпилепсией особо отметили улучшение настроения, чувство благополучия, прилив энергии. Пациенты не ощутили влияния ПЕР на концентрацию внимания и когнитивные функции, что согласуется с данными К.Д. Мадор и соавт. [22], указывающими на минимальное влияние ПЕР на когнитивные функции по сравнению с плацебо.

Последние исследования применения ПЕР в ранней дополнительной терапии позволяют надеяться на повышение эффективности комплексной терапии ФЭ практи-

Таблица 7. Основные исследования сравнительной эффективности/переносимости ПЭР в качестве дополнительного ПЭП при ФЭ

Автор, год	Дизайн исследования	Длительность, мес	Число пациентов	Доза ПЭР, мг	Эффективность: отсутствие приступов; респондеры ($\geq 50\%$), удержание на терапии	НЯ (3 наиболее частых)
V. Villanueva и соавт., 2016 [12]	Многоцентровое, ретроспективное наблюдательное	12	464	2–12 (Me 8)	Отсутствие приступов – 7,2%, респондеры – 26,8%, удержание на терапии – 60,6%	Головокружение – 23,2%, сонливость – 19,8%, раздражительность – 17,9%. При медленной титрации число НЯ достоверно снижалось (51,1% пациентов при 2 мг/нед; 50,5% пациентов при 2 мг/2 нед; 32,0% пациентов при 2 мг/3–4 нед; $p=0,006$)
B.J. Steinhoff и соавт., 2014 [13]	Многоцентровое кросс-секционное наблюдательное	6	281	4–15 (Me 7,7)	Отсутствие приступов за последние 3 мес – 15%, респондеры – 50%, удержание на терапии – 60%	Сонливость – 24,6%, головокружение – 19,6%, с последующей атаксией – 3,9%
B.J. Steinhoff и соавт., 2014 [14]	Ретроспективное наблюдательное	6	Всего 74, из них 71 – с ФЭ, 3 – с синдромом Леннокса–Гасто	4–14 (Me 8,8)	Отсутствие приступов – 14%, респондеры – 46%, удержание на терапии – 70%	Сонливость – 42%, головокружение – 18%, остальные НЯ – в единичных наблюдениях
K. Sierdjan и H. Hodgson, 2014 [11]	Ретроспективное наблюдательное	14	60	2–12 (Me 6)	Отсутствие приступов – 17%, респондеры – 27%, удержание на терапии – 75%	Головокружение – 27%, неустойчивость – 17%, поведенческие расстройства – 8%
В.А. Карлов и соавт., 2016 [9]	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное	6	52	2–12 (Me 6)	Отсутствие приступов – 8%, респондеры – 58%, удержание на терапии – 92,3%	Агрессия – 11,5%, сонливость – 9,6%, неустойчивость при ходьбе – 5,8%. В большинстве случаев агрессия возникла при дозе ПЭР 8 мг и регрессировала при ее снижении
Настоящее исследование	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное	12	164	2–12 (Me 8)	Отсутствие приступов – 22,7%, респондеры – 52,8%, удержание на терапии – 80,7%	Сонливость – 10,4%, агрессия – 9,8%, раздражительность – 6,7%

чески в 2 раза по сравнению с таковой при более позднем назначении препарата [23].

Заключение. Таким образом, ПЭР оказался эффективным при лечении резистентных форм ФЭ в рутинной клинической практике при максимальной длительности наблюдения 12 мес. Ремиссия всех типов приступов была достигнута в 22,7% случаев, $\geq 50\%$ снижение частоты приступов – в 52,8%, удержание на терапии – в 80,7%. Препарат оказывал действие при всех типах фокальных припадков и был максимально эффективен при билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным началом. Наряду с хорошим клиническим эффектом ПЭР продемонстрировал высокий и предсказуемый профиль безопасности. Известно, что при фармакорезистентности применяется комбинированная терапия, соответственно, потенциально повышается риск развития НЯ, особенно нейротоксичности, при сходном механизме действия ПЭП. Назначение в этих случаях новейшего ПЭП с качественно отличающимся механизмом действия позволяет индивидуализировать фармакотерапию и перспективно в определенных группах пациентов (возраст, пол, сопутствующая соматическая патология и др.). Применение ПЭР в реальной клинической практике показало, что после достижения дозы 4 мг следует оценить его эффективность, а дальнейшая титрация может осуществляться в 2 раза и более медленнее. В ситуации, когда врач свободен в выборе дозы и скорости титрования ПЭР, эффективность препарата была сопоставима с полученной в опубликованных ранее исследованиях, а переносимость – существенно лучше. Средняя доза ПЭР для взрослых пациентов – всего 8 мг. В 2019 г. в США ПЭР был разрешен для применения в качестве монотерапии при ФЭ, основанием для этого явились его высокая эффективность и хорошая переносимость.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011 Mar;11(2):56-63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
2. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):1331-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x. Epub 2011 Jun 2.
3. Krauss GL, Perucca E, Kwan P, et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):866-76. doi: 10.1111/epi.14044. Epub 2018 Mar 25.
4. 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. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930.
5. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1740-52. doi: 10.1111/epi.14522. Epub 2018 Jul 31.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата перампанел от 29.03.2019. ЛП-002200. [Instructions for medical use of perampanel from 29.03.2019. LP-002200.]
7. Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) – Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Nov;52(11):927-66. doi: 10.1007/s40262-013-0087-0.
8. Карлов ВА. Клиническая фармакология АЭП. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва: Бином; 2019. С. 753-66. [Karlova VA. Clinical pharmacology of AEDs. In: *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adult women and men. Doctor's guide]. Moscow: Binom; 2019. P. 753-66].
9. Карлов ВА, Беляев ОВ, Власов ПН и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология нейropsychиатрия психосоматика. 2016;8(1S):11-7. [Karlova VA, Belyaev OV, Vlasov PN, et al. Russian experience with perampanel in routine clinical practice. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1S):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17
10. Swiderska N, Tana HJ, Rajaib A, et al. Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: A UK national multicentre study. *Seizure.* 2017 Nov;52:63-70. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.014. Epub 2017 Sep 14.
11. Sierdzan K, Hodgson H. Efficacy and tolerability of perampanel in patients with refractory partial epilepsy in a tertiary epilepsy centre. *Epilepsia* 2014;55:137.
12. Villanueva V, Garcés M, Lopez-Gonzalez FJ, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res.* 2016 Oct;126:201-10. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.001. Epub 2016 Aug 4.
13. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 2014 Jul;108(5):986-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015. Epub 2014 Mar 27.
14. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia.* 2014 Jan;55 Suppl 1:16-8. doi: 10.1111/epi.12492.
15. Vlasov P, Karlov V, Zhidkova I, et al. Russian experience of using perampanel in daily clinical practice. Preliminary report. *Journal of Epileptology.* 2016;24 61-8.
16. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9.
17. Shah E, Reuber M, Goulding P, et al. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: a UK and Ireland multicentre study. *Seizure.* 2016 Jan;34:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.10.017. Epub 2015 Nov 10.
18. Rohrer A, Zimmermann G, Villanueva V, et al. Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1727-39. doi: 10.1111/epi.14520. Epub 2018 Jul 25.
19. Renroe B, Yang H, Williams B. Interim efficacy and safety analysis of adjunctive perampanel in the adolescent population from the extension phase of 3 double-blind, placebo-controlled phase 3 (core) studies in patients with refractory partial-onset seizures. 42nd Annual Meeting of the Child Neurology Society; 30 Oct-2 Nov 2013; Austin, TX, USA, 2013.
20. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x. Epub 2012 Sep 20.
21. Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behav Neurol.* 2018 Nov 15;2018:2064027. doi: 10.1155/2018/2064027. eCollection 2018.
22. Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2016 Feb;57(2):243-51. doi: 10.1111/epi.13279. Epub 2016 Jan 1.
23. Jaramillo JA, Estevez Maria JC, Giron Ubeda JM, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). *Epilepsy Behav.* 2020 Jan;102:106655. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106655. Epub 2019 Dec 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/4.05.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Эйсай». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Eisai. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the

authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>
Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>
Жидкова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>
Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>
Рудакова И.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>
Данилова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6926-6155>
Калинин В.А. <https://orcid.org/0000-0003-3233-8324>
Гребенюк О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4740-0162>
Герцен А.П. <https://orcid.org/0000-0002-7374-7215>
Журавлев Я.С. <https://orcid.org/0000-0003-4179-5818>
Карась А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9089-9627>
Парамонова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0085-3997>
Пономарева И.В. <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>
Мигуськина О.И. <https://orcid.org/0000-0003-0237-763X>
Собянина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-7963-2638>
Сухова Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-9171-8357>
Саломатин Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-2478-9216>
Ертахова М.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8959-8907>
Гогуадзе Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-0866-1527>
Шамрай А.П. <https://orcid.org/0000-0002-2462-1755>

Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности

Карлов В.А.¹, Власов П.Н.¹, Кожокару А.Б.², Самойлов А.С.², Орлова А.С.³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Лакосамид (ЛКМ) — один из наиболее перспективных противосудорожных препаратов (ПЭП) при фокальной эпилепсии (ФЭ), однако в России имеются лишь единичные работы, посвященные его практическому применению.

Цель исследования — оценить эффективность терапии ЛКМ у подростков и взрослых с впервые выявленной ФЭ.

Пациенты и методы. В исследование включено 36 пациентов в возрасте от 16 до 78 лет. Всем пациентам проводился видео-ЭЭГ-мониторинг с оценкой количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при старте терапии, а также через 1, 3, 6 и 12 мес соответственно. Эффективность терапии определяли по стандартным показателям: медикаментозная ремиссия; респондеры $\geq 50\%$; недостаточный эффект $\leq 50\%$; учащение приступов; удержание на терапии. Нежелательные явления (НЯ) оценивали по шкале оценки побочных эффектов ПЭП (Side-effects of anti-epileptic drugs, SIDAED).

Результаты и обсуждение. Суммарный ИЭА значительно снизился уже через 3 мес после начала лечения с 2,92 [0; 6,7] до 1,95 [0; 3,07] ($p < 0,05$). ЛКМ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при терапии ФЭ: к концу 12 мес наблюдения отмечалось значимое снижение ИЭА в 1,57 раза ($p < 0,05$), показатель удержания на монотерапии ЛКМ был достигнут у 72,2% ($n=26$) пациентов: у 55,6% ($n=20$) — медикаментозная ремиссия, 16,7% ($n=6$) — респондеры. НЯ зарегистрированы в 13,8% ($n=5$) случаев.

Заключение. ЛКМ является эффективным ПЭП для инициального лечения ФЭ в монотерапии. Применение ЛКМ при ФЭ приводит к значимому снижению ИЭА в 1,57 раза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: фокальная эпилепсия; лакосамид; индекс эпилептиформной активности; эффективность; переносимость.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vnp_neuro@mail.ru

Для ссылки: Карлов ВА, Власов ПН, Кожокару АБ и др. Эффективность и переносимость терапии лакосамидом при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):56–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-56-62

The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index

Karlov V.A.¹, Vlasov P.N.¹, Kozhokaru A.B.², Samoilov A.S.², Orlova A.S.³

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²23, Marshal Novikov St., Moscow 123098, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Lacosamide (LCM) is one of the most promising antiepileptic drugs (AEDs) for focal epilepsy (FE); however, in Russia there are only a few works devoted to its practical application.

Objective: to evaluate the efficiency of LCM therapy in adolescents and adults with new-onset FE.

Patients and methods. The investigation enrolled 36 patients aged 16–78 years. All the patients underwent video-ECG monitoring with quantification of the epileptiform activity index (EAI) at baseline and 1, 3, 6 and 12 months of treatment. The treatment efficiency was evaluated using the standard measures: drug-induced remission, a response rate of $\geq 50\%$, an insufficient efficiency of $\leq 50\%$, higher seizure frequency, and therapy retention rates. Adverse events (AEs) were assessed using the Side-effects of AntiEpileptic Drugs (SIDAED) questionnaire.

Results and discussion. Just 3 months after starting treatment, the total EAI substantially decreased from 2.92 [0; 6.7] to 1.95 [0; 3.07] ($p < 0.05$). LCM demonstrated a high efficacy and a good tolerance in the therapy of FE: by the end of 12-month follow-up, there was a considerable decrease in EAI by 1.57 times ($p < 0.05$); the LCM monotherapy retention rate of 72.2% was achieved in 26 patients: 20 (55.6%) patients had drug-induced remission; six (16.7%) patients were responders. AEs were recorded in 5 (13.8%) cases.

Conclusion. LCM is an effective AED for the initial monotherapy of FE. The use of LCM in FE causes a considerable decrease in EAI by 1.57 times ($p < 0.05$).

Keywords: focal epilepsy; lacosamide; epileptiform activity index; efficacy, tolerability.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Karlov VA, Vlasov PN, Kozhokaru AB, et al. The efficiency and tolerability of lacosamide therapy in adolescents and adults with new-onset focal epilepsy in terms of the epileptiform activity index. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):56–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-56-62

Целью фармакотерапии эпилепсии является достижение клинической ремиссии или существенное снижение частоты эпилептических приступов на фоне приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) при отсутствии нежелательных явлений (НЯ) или с минимальными НЯ [1].

Рациональная терапия в идеальном варианте осуществляется одним ПЭП [2, 3]. При отсутствии адекватного контроля над эпилептическими приступами предпринимается попытка продолжить монотерапию другими препаратами или ввести в схему лечения дополнительные ПЭП [4]. Несмотря на наличие в широкой аптечной сети многочисленных доступных ПЭП, только 37% больных эпилепсией получают современные ПЭП, а более чем у половины проводится лечение устаревшими ПЭП [5]. За последние годы также существенно не снизился показатель фармакорезистентности, составляющий в среднем 30%.

Проблема фармакорезистентных эпилепсий делает актуальным поиск и разработку новых ПЭП, поскольку неконтролируемые эпилептические приступы могут привести к серьезным психосоциальным последствиям с развитием депрессии, суицида, а также к значительному риску травматизации и/или смерти [6, 7]. У пациентов с хронической эпилепсией синдром внезапной смерти встречается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [7, 8], причем остановка сердца может произойти во время обычной ежедневной активности, без временной связи с эпилептическим приступом [8].

Своевременная современная фармакотерапия, направленная на контроль эпилептических приступов, способствует существенному снижению данных рисков и, следовательно, улучшает качество жизни пациентов. При этом сохраняется необходимость разработки новых эффективных ПЭП с хорошим профилем переносимости [5].

Лакосамид (ЛКМ) — современный ПЭП третьего поколения. ЛКМ селективно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию, что приводит к снижению патологической гипервозбудимости нейронов, существенно не затрагивая физиологическую нейрональную функцию [9, 10]. В то же время, связываясь с белком-медиатором коллапсина-2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP-2), который участвует в передаче нейротрофических сигналов, ЛКМ обеспечивает нейропротективный эффект, предотвращая формирование аномальных нейрональных связей в головном мозге [11]. Препарат рассматривается как один из наиболее перспективных у пациентов с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее [9, 12, 13]. ЛКМ применяется в отечественной клинической практике с 2010 г., однако его практическому применению в России посвящены единичные публикации [5, 12, 14–17]. Имеются экспериментальные данные, подтверждающие воздействие ЛКМ на показатели электроэнцефалографии (ЭЭГ) [18].

Цель исследования — оценить эффективность ЛКМ у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией (ФЭ).

Пациенты и методы. В исследование включено 36 пациентов: 22 (61,1%) мужчины и 14 (38,9%) женщин с ФЭ в возрасте от 16 до 78 лет ($43,7 \pm 16,2$ года).

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная ФЭ; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) отсутствие эпилептических приступов — медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) идиопатические (генетические) возраст-зависимые ФЭ; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические, в том числе нейроонкологические, заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

Основными эпилептическими синдромами были: височная (n=18; 50,0%), лобная (n=14; 38,0%), затылочная (n=2; 6%) и теменная (n=2; 6%) эпилепсии. Структурная ФЭ выявлена у 75% (n=27) пациентов, ФЭ неизвестной этиологии — у 25% (n=9). Основными структурными находками являлись: глиозные изменения коры головного мозга, выявленные у 16 (44,4%) пациентов, в том числе у 11 (30,5%) вследствие закрытой черепно-мозговой травмы и у 5 (13,9%) вследствие инсульта; склероз гиппокампа у 6 (16,7%); фокальная корковая дисплазия лобных отделов полушарий у 2 (5,6%) и каверномы у 3 (8,3%).

Практически у половины пациентов — у 17 (47,2%) — исходные приступы были частыми (≤ 3 в месяц), у 13 (36,1%) — редкими (1 раз в 2–3 мес), у 5 (13,9%) — очень частыми (≥ 4 в месяц) и у 1 (2,8%) — единичными (1 раз в полгода).

У большинства пациентов наблюдались одиночные приступы (n=23; 63,9%), реже встречались повторяющиеся (двукратные; n=9; 25,0%) и серийные (n=4; 11,1%) приступы.

Пациенты были разделены на две равные подгруппы в зависимости от суточной дозы ЛКМ: <400 мг/сут (n=18; 50,0%); ≥ 400 мг/сут (n=18; 50,0%).

Диагноз устанавливали на основании современного определения заболевания, критериев эпилептического синдрома и типа приступов в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE, 2014) [19].

Всем пациентам проведено клиничко-неврологическое обследование. Исходно и при необходимости повторно выполняли клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. При каждом посещении оценивали данные видео-ЭЭГ-мониторинга. Анализировали клинические и субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, фокальной и диффузной эпилептиформной активности во время бодрствования до сна и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений с оценкой количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИАЭ} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени (продолжительность исследования)}} \cdot 100.$$

Также оценивали суммарный ИЭА, представляющий собой сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений.

Длительность исследования составила 12 мес, в течение которых было запланировано 5 контрольных посещений врача: 1-й визит — установление диагноза и согласие пациента начать противоэpileптическую терапию; 2-й визит — через 1 мес после приема стартовой дозы и до достижения насыщающей дозы ПЭП; 3-й визит — через 2 мес после начала терапии ПЭП; 4-й визит — через 6 мес после начала терапии; 5-й визит — через 12 мес после начала терапии. При необходимости смены терапии из-за недостаточной эффективности или возникновения НЯ предусматривалось внеочередное посещение врача.

Эффективность терапии ЛКМ оценивалась по таким показателям, как: медикаментозная ремиссия; респондеры — снижение частоты приступов $\geq 50\%$; недостаточный эффект — снижение частоты приступов $\leq 50\%$; удержание на терапии — комплексный показатель эффективности/переносимости; появление новых типов приступов и/или учащение приступов — фармакодинамическая аггравация.

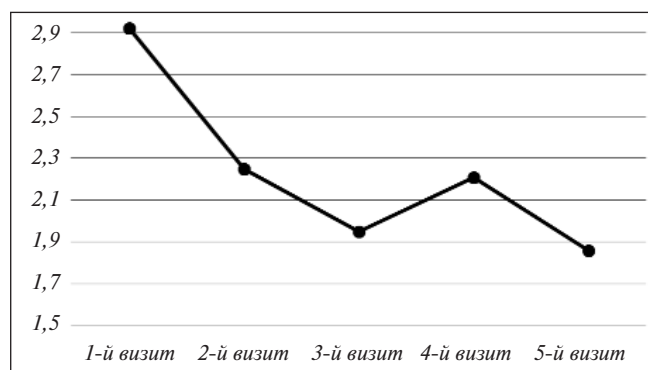
При необходимости коррекции схемы терапии ЛКМ на фоне отсутствия контроля над приступами и признаков непереносимости дозу препарата повышали. В случае отсутствия контроля над приступами, когда пациент получал максимально переносимую дозу, ее снижали и добавляли второй ПЭП с дальнейшей оценкой эффективности данной комбинации и последующей возможной отменой ЛКМ. При возникновении непереносимых дозозависимых НЯ на начальных этапах подбора дозы проводилась быстрая замена ЛКМ [3].

НЯ подразделяли на переносимые, которые корректировали варьированием дозы ЛКМ либо назначением дополнительных лекарственных средств, и серьезные, т. е. непереносимые, потребовавшие замены ЛКМ. НЯ анализировали с помощью шкалы оценки побочных эффектов ПЭП (Side-effects of anti-epileptic drugs, SIDAED), которая включает 10 категорий/46 пунктов. По этой шкале ≤ 20 баллов — переносимые НЯ, > 20 баллов — непереносимые НЯ, требующие смены ПЭП [20].

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0. Нормальность распределения данных определяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (Me [25-й и 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна—Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью определения взаимосвязи суммарного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмена ($\leq 0,2$ — очень слабая, $0,2–0,5$ — слабая, $0,5–0,7$ — средняя, $0,7–0,9$ — высокая и $> 0,9$ — очень высокая корреляция).

Результаты ИЭА

Суммарный ИЭА до начала лечения составил 2,92 [0; 6,7]. Через 1 мес после начала приема и титрования ПЭП до насыщающей дозы (2-й визит) наблюдалось его снижение до 2,25 [0; 4,73] ($p > 0,05$), через 3 мес (3-й визит) — до 1,95 [0; 3,07], что оказалось достоверно ниже по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$), через 6 и 12 мес (4-й и 5-й визиты) — до 2,21 [0; 4,41] и 1,86 [0; 3,37] (см. рисунок). В целом за время наблюдения ИЭА снизился в 1,57 раза ($p < 0,05$).



Динамика суммарного ИЭА у обследованных

При проведении корреляционного анализа выявлена связь средней силы между суммарным ИЭА и кратностью приступов ($r = 0,559$; $p < 0,001$), что позволяет рассматривать суммарный ИЭА в качестве дополнительного объективного показателя эффективности терапии.

Коррекция схемы терапии

На момент 2-го визита терапия была скорректирована у 9 (25,1%) пациентов следующим образом:

- увеличение дозы ЛКМ в связи с недостаточной эффективностью потребовалось 2 (5,6%) пациентам: одному, получающему ЛКМ в дозе < 400 мг/сут, и второму, у которого доза составляла ≥ 400 мг/сут;

- замена ЛКМ вследствие возникновения непереносимых НЯ была проведена у 4 (11,1%) пациентов, 3 из которых получали препарат в дозе < 400 мг/сут и 1 — в дозе ≥ 400 мг/сут. В качестве новой монотерапии им были назначены леветирacetам ($n = 2$), топирамат ($n = 1$) и вальпроевая кислота ($n = 1$);

- добавление второго ПЭП (леветирacetам) в связи с неэффективностью проводимой терапии (сохранение приступов и наличие субклинических паттернов фокальных эпилептических приступов при ЭЭГ) потребовалось 3 (8,4%) пациентам, 1 (2,8%) из которых получал ЛКМ в дозе < 400 мг/сут и 2 (5,6%) — в дозе ≥ 400 мг/сут.

Во время 3-го визита только у 1 (2,8%) пациента, получавшего ЛКМ в дозе 400 мг/сут, была проведена замена ЛКМ на леветирacetам в связи с непереносимыми НЯ. Еще в 1 (2,8%) случае был добавлен 2-й препарат (леветирacetам) в связи с неэффективностью ЛКМ в дозе > 400 мг/сут.

На момент 4-го визита у 1 (2,8%) пациента к терапии был добавлен леветирacetам в связи с недостаточной эффективностью ЛКМ в дозе > 400 мг/сут.

Во время 5-го визита смена терапии пациентам не потребовалась. Указанные изменения в схеме терапии по визитам представлены в табл. 1.

Субклинические паттерны фокальных эпилептических приступов

Для изучения динамики эпилептиформной активности проводился длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. За 12 мес наблюдения только на момент 2-го и 3-го визитов при анализе проведенного повторного видео-ЭЭГ-мониторинга у 16,7% (n=6) пациентов были выявлены субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, что потребовало коррекции терапии.

У 13,9% (n=5) пациентов, страдающих структурной височной эпилепсией, в большинстве случаев субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов определялись в виде локальных ритмических сгруппированных колебаний альфа-тета-диапазона, как правило, в височных отделах правого или левого полушария, независимо синусоидального или заостренного характера, с последующим увеличением амплитуды и трансформацией в островолновую или пик-волновую активность и распространением на соседние отделы ипсилатерального полушария. По мере завершения субклинических ЭЭГ-паттернов приступов отмечалось восстановление исходной картины 1-й или 2-й стадии медленноволнового сна. Реже (в 2 случаях) после завершения паттерна регистрировались латерализо-

ванные дельта-волны также с последующим восстановлением ритмики 2-й стадии сна.

У 1 (2,8%) пациента, страдающего структурной лобной эпилепсией, во 2-й стадии сна зафиксировано появление ритмичной регионарной активности тета-диапазона в правой лобной области с последующим увеличением амплитуды и трансформацией в диффузную тета-дельта-активность с амплитудным преобладанием в лобных отделах полушарий. После окончания регистрации эпилептиформной активности наблюдалась картина 2-й стадии медленноволнового сна.

По морфологии все указанные графоэлементы переносили электрографическую эволюцию паттерна фокального эпилептического приступа без каких-либо клинических проявлений и, как правило, с восстановлением картины медленноволнового сна.

Таблица 1. *Коррекция схемы терапии у обследованных, n (%)*

Терапевтическая тактика	Визит			
	2-й	3-й	4-й	5-й
ЛКМ (монотерапия)	29 (80,5)	27 (75,0)	26 (72,2)	26 (72,2)
Увеличение дозы основного препарата	2 (5,6)	—	—	—
Смена препарата (монотерапия)	4 (11,1)	1 (2,8)	—	—
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата	3 (8,4)	1 (2,8)	1 (2,8)	—

Таблица 2. *Изменение частоты приступов в группах наблюдения, n (%)*

Частота приступов	Доза ЛКМ, мг/сут	Визит			
		2-й	3-й	4-й	5-й
Отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия)	<400	5 (13,9)	9 (25,0)	13 (36,1)	14 (38,9)
	≥400	3 (8,3)	8 (22,2)	11 (30,6)	11 (30,6)
Снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры)	<400	10 (27,8)	8 (22,2)	5 (13,9)	4 (11,1)
	≥400	11 (30,6)	8 (22,2)	5 (13,9)	5 (13,9)
Снижение частоты приступов до ≤50% (недостаточный эффект)	<400	2 (5,6)	1 (2,8)	—	—
	≥400	4 (11,1)	2 (5,6)	2 (5,5)	2 (5,5)
Увеличение частоты приступов и/или их утяжеление, или появление нового типа припадков	<400	1 (2,8)	—	—	—
	≥400	—	—	—	—

Таблица 3. *Динамика частоты приступов в течение 12 мес, n (%)*

Терапия	Ремиссия приступов	Снижение частоты приступов на ≥50% (респондеры)	Снижение частоты приступов до ≤50% (недостаточный эффект)	Всего (n=36)
Монотерапия				
ЛКМ	20 (55,5)	6 (16,7)	—	26 (72,2)
Леветирacetам	2 (5,5)	—	—	2 (5,5)
Вальпроевая кислота	2 (5,5)	—	—	2 (5,5)
Топирамат	1 (2,9)	—	—	1 (2,9)
Дуотерапия				
ЛКМ + леветирacetам	1 (2,9)	2 (5,5)	2 (5,5)	5 (13,9)
Итого	26 (72,2)	8 (22,3)	2 (5,5)	36 (100)

Во время 2-го визита (через 1 мес после начала терапии ЛКМ) у 5 (13,9%) пациентов выявлялись субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов, при этом у 4 (11,1%) из них, страдающих структурной височной эпилепсией, они выявлены во время сна и у 1 (2,8%) пациента со структурной лобной эпилепсией — в период бодрствования и сна, длительностью $36,2 \pm 27,4$ с (от 3 до 75 с). Количество субклинических паттернов составило 1 у 3 пациентов, 2 — у 1 и 3 — у 1.

Через 3 мес терапии (3-й визит) только у 1 (2,8%) пациента со структурной височной эпилепсией был отмечен 1 субклинический ЭЭГ-паттерн фокального эпилептического приступа, выявленный во время сна, суммарной продолжительностью 41 с.

Эффективность терапии

Динамика частоты приступов на протяжении всего периода терапии оказалась следующей. Уже ко 2-му визиту у 8 (22,2%) пациентов приступы отсутствовали, у 21 (58,3%) зафиксировано снижение их частоты на $\geq 50\%$ (респондеры) и у 6 (16,7%) — на $\leq 50\%$ (недостаточный эффект) и лишь у 1 (2,8%) больной со структурной лобной эпилепсией и фокальными версивными с нарушением сознания приступами наблюдалось появление нового типа припадков — генерализованных миоклонических, не возникавших до старта терапии ЛКМ.

При 3-м визите почти у половины пациентов — у 17 (47,2%) — приступы отсутствовали, у 16 (44,4%) их частота снизилась на $\geq 50\%$ и у 3 (8,4%) — на $\leq 50\%$ (недостаточный эффект).

К 4-му визиту у 24 (66,7%) пациентов приступов не наблюдалось, у 10 (27,8%) отмечено снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ и у 2 (5,5%) эффект терапии ЛКМ оказался недостаточным.

На момент 5-го визита у 25 (69,5%) пациентов достигнута медикаментозная ремиссия, 9 (25,0%) пациентов оказались респондерами и у 2 (5,5%) констатирована недостаточная эффективность терапии.

Динамика частоты приступов в соответствии с дозой и принимаемым ПЭП на протяжении 12 мес представлена в табл. 2 и 3.

Как следует из табл. 3, монотерапию ЛКМ через 12 мес продолжали 26 (72,2%) пациентов, монотерапию другими препаратами получали 5 (13,9%), дуотерапию на основе ЛКМ — также 5 (13,9%). Таким образом, через 12 мес применения ЛКМ показатель удержания на монотерапии был достигнут в 72,2% ($n=26$), при этом половине больных ($n=13$) препарат был назначен в дозе <400 мг/сут, а второй половине ($n=13$) — в дозе ≥ 400 мг/сут.

НЯ при приеме ЛКМ

При оценке НЯ по шкале SIDAED за время наблюдения непереносимые НЯ отмечались у 5 (13,8%) пациентов: на момент 2-го визита — у 4 (11,1%), при этом у 1 пациента доза была ≥ 400 мг/сут, а у 3 — <400 мг/сут; на момент 3-го визита — у 1 (2,7%) пациента, получавшего ЛКМ в дозе <400 мг/сут. Вследствие возникновения НЯ ЛКМ заменен на другой препарат.

К НЯ относили общие симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения (повышенная раздражительность), снижение настроения, нарушение когнитивных

функций, двигательные расстройства/нарушения координации, изменения со стороны зрения (преходящее выпадение полей зрения), головную боль, дерматологические жалобы (аллергическая реакция в виде крапивницы), жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспептические явления), нарушение либидо и менструации. Эти НЯ отмечались у всех 5 больных эпилепсией, лишь нарушение либидо и/или менструации были зарегистрированы во время 2-го визита у 2 пациенток.

Обсуждение. ЛКМ является первым в своей подгруппе ПЭП с качественно новым механизмом действия: селективно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов. Препарат применяется в моно- и комбинированной терапии ФЭ [3, 13, 21]. Дополнительным положительным моментом при использовании ЛКМ в клинической практике является наличие внутривенной формы, позволяющее существенно расширить показания к его применению и осуществить быструю титрацию [22, 23].

Результаты применения ЛКМ при ФЭ в Российской Федерации опубликованы в ряде исследований, число которых до настоящего времени крайне ограничено [16, 17].

Результаты последних исследований указывают на высокую противоэпилептическую эффективность ЛКМ и его хорошую переносимость при сравнении с терапией карбамазепином, проведенном по протоколу двойного слепого метода у пациентов с эпилепсией цереброваскулярной этиологии [24]. Исходно ЛКМ получали 27, а карбамазепин длительного высвобождения — 34 пациента, которые в дальнейшем также были переведены на монотерапию ЛКМ. В группе ЛКМ большое число пациентов завершили 6-месячный (81,5%) и 12-месячный (66,7%) периоды участия в исследовании без эпилептических приступов. Среди НЯ чаще всего ($\geq 10\%$) встречались головная боль, головокружение и утомляемость, реже — сонливость и когнитивные нарушения. Авторы пришли к заключению, что ЛКМ обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, в частности у пациентов с эпилепсией цереброваскулярной этиологии [24].

В настоящем исследовании показатель удержания на монотерапии ЛКМ на протяжении 12 мес составил 72,2% ($n=26$); медикаментозная ремиссия достигнута в 55,5% ($n=20$) случаев; снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ — в 16,7% ($n=6$); смена препарата была осуществлена в 13,9% ($n=5$), дуотерапия на основе ЛКМ — также в 13,9% ($n=5$). Таким образом, полученные результаты, несмотря на малый размер репрезентативной выборки, подтверждают высокую эффективность ЛКМ при ФЭ.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами, полученными ранее в работе V. Villanueva и соавт. [13], в которой показатель удержания на монотерапии ЛКМ равнялся 62,5%. В этом ретроспективном неинтервенционном исследовании проводился анализ терапии ЛКМ у пациентов 16 лет и старше. Авторы пришли к заключению, что ЛКМ эффективен и обладает хорошей переносимостью в качестве препарата первой линии или при переводе на монотерапию у взрослых и пожилых пациентов с ФЭ [13].

В настоящем исследовании у 1 (2,8%) пациентки со структурной лобной эпилепсией во время 2-го визита была отмечена фармакодинамическая аггравация в виде появления генерализованных миоклонических приступов.

Подобная отрицательная динамика течения эпилепсии при правильно назначенной терапии может наблюдаться при назначении любого ПЭП, однако причины ее возникновения пока недостаточно изучены [3, 25].

Частота НЯ, оцененных по шкале SIDAED, за период наблюдения составила 13,8% (n=5). Среди НЯ встречались поведенческие нарушения (повышенная раздражительность), симптомы депрессии, головокружение, головная боль, что оказалось сопоставимо с результатами исследования V. Villanueva и соавт. [13] — 11,8% и F. Rosenow и соавт. [24] — 10%. Все НЯ регистрировались на начальных этапах подбора терапевтической дозы ЛКМ. Используемая в исследовании шкала SIDAED, по нашему мнению, более всеобъемлющая и отражает изменения со стороны различных систем организма по сравнению с широко применяемой с 1995 г. шкалой «Ливерпульский профиль побочных эффектов» и другими шкалами для оценки НЯ.

При анализе ИЭА в динамике были выявлены его снижение к 12-му месяцу в 1,57 раза ($p < 0,05$) и прямая корреляция между суммарным ИЭА и кратностью приступов ($r = 0,559$; $p < 0,001$). Таким образом, ИЭА оказался дополнительным объективным показателем эффективности терапии ЛКМ при ФЭ.

При стандартном кратковременном ЭЭГ-исследовании (20 мин безартефактной записи) нечасто удается зарегистрировать эпилептические приступы и их субклинические ЭЭГ-паттерны. Надежным инструментом дифференциальной диагностики эпилептических/неэпилептических приступов и определения их четкой семиологической картины является длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. В настоящем исследовании во время 2-го и 3-го визитов при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга у 6 (16,7%) пациентов были выявлены субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, что потребовало изменения схемы терапии. Это свидетельствует о том, что видео-ЭЭГ-мониторинг является более надежным методом динамической оценки эффективности противосудорожной терапии, в частности ЛКМ.

Заключение. Таким образом, ЛКМ — эффективный перспективный препарат для инициального лечения ФЭ в монотерапии. Показатель удержания на ЛКМ за 12 мес составил 72,2% (n=26): из них в 55,6% (n=20) была достигнута медикаментозная ремиссия, а в 16,7% (n=6) — снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (респондеры). При оценке переносимости терапии суммарная частота НЯ за 12 мес наблюдения равнялась 13,8%. Применение ЛКМ при ФЭ приводит к значимому снижению ИЭА в 1,57 раза ($p < 0,05$) и отражает результативность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Biase S, Gigli GL, Valente M, et al. Lacosamide for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Mar;10(3): 459–68. doi: 10.1517/17425255.2014.883378. Epub 2014 Jan 30.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551–63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е издание. Москва: БИНОМ; 2019. 896 с.
- [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izdanie* [Epilepsy in children and adults, women and men. Doctor's guide. 2nd edition]. Moscow: BINOM; 2019. 896 p.].
- Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? *Seizure*. 2011 Jun; 20(5):369–75. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.004. Epub 2011 Feb 8.
- Авакян ГН. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;7(4):16–21.
- [Avakyan GN. Questions of modern epileptology. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2015;7(4):16–21. (In Russ.)].
- Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res*. 2016 May; 107:79–84. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.003. Epub 2016 Mar 4.
- Noe K. Counseling and Management of the Risks of Living With Epilepsy. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2019 Apr;25(2):477–91. doi: 10.1212/CON.0000000000000708.
- Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr;105:106946. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106946. Epub 2020 Feb 25.
- Пылаева ОА, Мухин КЮ, Миронов МБ. Эффективность и переносимость препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (Обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2014;9(4):59–68. [Pylyeva OA, Mukhin KYu, Mironov MB. Efficacy and tolerability of lacosamide (Vimpat) in the treatment of epilepsy in adults (literature review). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2014; 9(4):59–68. (In Russ.)].
- Rogawski EP, Tofighty A, White HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015 Feb;110:189–205. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021. Epub 2014 Dec 3.
- Wilson SM, Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Mol Neurobiol*. 2015 Apr;51(2):599–609. doi: 10.1007/s12035-014-8775-9. Epub 2014 Jun 20.
- Лебедева АВ, Бурд СГ, Беляев ОВ и др. Российский опыт применения лакосамид (вимпат) при лечении пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9–2):74–81. [Lebedeva AV, Burd SG, Belyaev OV, et al. Russian experience of use of lacosamide (Vimpat) in the treatment of patients with uncontrolled focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9–2): 74–81. (In Russ.)].
- Villanueva V, Giraldez BG, Toledo M, et al. Lacosamide monotherapy in clinical practice: A retrospective chart review. *Acta Neurol Scand*. 2018 Sep;138(3):186–194. doi: 10.1111/ane.12920. Epub 2018 Mar 14.
- Мухин КЮ, Тысячина МД, Глухова ЛЮ, Фрейдкова НВ. Клинический случай применения лакосамид (Вимпат) в лечении резистентной формы симптоматической фокальной эпилепсии. Русский журнал детской неврологии. 2011;6(2):38–42. [Mukhin KYu, Tysachina MD, Glukhova LYu, Freidkova NV. A clinical case of use of lacosamide (Vimpat) in the treatment of a resistant form of symptomatic focal epilepsy. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2011;6(2): 38–42. (In Russ.)].
- Миронов МБ, Мухин КЮ, Пылаева ОА. Эффективность вимпата (лакосамид) у пациентки с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами (описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2012;7(2):3–12. [Mironov MB, Mukhin KYu, Pylyeva OA. Efficacy of vimpat (lacosamide) in a patient with a resistant form of cryptogenic focal epilepsy with focal auto-motor and secondary generalized seizures (case description). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2012;7(2):3–12. (In Russ.)].

16. Рудакова ИГ, Власов ПН, Липатова ЛВ, Воронкова КВ. Лакосамид (вимпат). Перспективы клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(9):147-52.
[Rudakova IG, Vlasov PN, Lipatova LV, Voronkova KV. Lacosamide (vimpat). Prospects for clinical application. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(9):147-52. (In Russ.)].
17. Яковлева ЮА, Янаева АН, Спикина АА, Рукавицына ЕЛ. Применение лакосамида у пациентов с фокальной эпилепсией и коморбидными психическими расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(10-2):98-104.
[Yakovleva YuA, Yanaeva AN, Spikina AA, Rukavitsyna EL. Use of lacosamide in patients with focal epilepsy and comorbid psychiatric disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(10-2):98-104. (In Russ.)].
18. Литвинова СА, Авакян ГГ, Неробкова ЛН и др. Влияние лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):37-45.
[Litvinova SA, Avakyan GG, Nerobkova LN, et al. Influence of lacosamide on epileptiform activity and dynamics of structural and functional connections of the epileptic system of rats with chronic focal epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2019;11(1):37-45. (In Russ.)].
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
20. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp A, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006 Jun;15(4):242-8. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.009. Epub 2006 Mar 23.
21. Резолюция заседания экспертов рабочей группы Российской противоэпилептической лиги (5 марта 2019 г., Москва). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):97-100.
[Resolution of the meeting of experts of the working group of the Russian Antiepileptic League (March 5, 2019, Moscow). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2019;11(1):97-100. (In Russ.)].
22. Власов ПН, Камелькова ЕГ, Дрожжина ГР. Эффективность и переносимость лакосамида для внутривенного введения при urgentных неврологических ситуациях. Неврология нейropsychиатрия психосоматика. 2012;4(1S):60-3.
[Vlasov PN, Kamel'kova EG, Drozhzhina GR. Efficacy and tolerance of intravenous lacosamide in urgent neurological situations. *Nevrologiya neiropsikhiatriya psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1S):60-3. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-2501
23. Davidson KE, Newell J, Alsherbini K, et al. Safety and Efficiency of Intravenous Push Lacosamide Administration. *Neurocrit Care*. 2018 Dec;29(3):491-495. doi: 10.1007/s12028-018-0560-6.
24. Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, et al. Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):473-482. doi: 10.1111/ane.13230. Epub 2020 Mar 13.
25. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противоэпилептических препаратов различных поколений. Фарматека. 2017;(9):56-60.
[Bochanova EN, Shnaider NA, Dmitrenko DV, et al. Comparative assessment of the frequency of aggravation of epileptic seizures against the background of taking antiepileptic drugs of different generations. *Farmateka*. 2017;(9):56-60. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2020/18.05.2020/28.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «ЮСБ Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by UCB Pharma S.A. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Карлов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Кожокару А.Б. <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>

Самойлов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Орлова А.С. <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*

Смагина И.В., Лунев К.В., Ельчанинова С.А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул
Россия, 656038, Барнаул, проспект Ленина, 40

Недавние систематические обзоры и метаанализ продемонстрировали, что данных для доказательства взаимосвязи рассеянного склероза (РС) и обеспеченности витамином D недостаточно.

Цель исследования — оценка связи статуса витамина D у больных РС с инсоляцией, течением заболевания и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*.

Пациенты и методы. В одномоментном исследовании участвовали родившиеся и проживающие в Алтайском крае Российской Федерации 90 больных ремиттирующим РС (основная группа) и 87 добровольцев, не страдающих РС (контрольная группа). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Уровень 25(OH)D <30 нг/мл чаще встречался у больных РС по сравнению с контролем. Отсутствовали межгрупповые различия по времени пребывания на солнце на протяжении 6 мес до включения в исследование ($p=0,020$). Уровень 25(OH)D был выше в период высокой инсоляции (с апреля по сентябрь) по сравнению с периодом низкой инсоляции (с октября по март) как у больных РС ($p<0,005$), так и в контрольной группе ($p<0,001$). Не выявлено связи уровня 25(OH)D с проживанием в городе или селе, полом, возрастом дебюта РС, выраженностью неврологических расстройств, скоростью их прогрессирования, а также с аллелями риска РС гена *HLA-DRB1* (03, 13, 15).

Заключение. У больных РС чаще встречается недостаточность витамина D по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием. Маловероятно, что это обусловлено различиями в получаемой солнечной радиации. Окончательное заключение о связи витамина D с течением РС может быть сделано после появления результатов проспективного наблюдения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; витамин D; инсоляция; *HLA-DRB1*.

Контакты: Инна Вадимовна Смагина; siv7000@yandex.ru

Для ссылки: Смагина ИВ, Лунев КВ, Ельчанинова СА. Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):63–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-63-68

Vitamin D status in patients with multiple sclerosis: an association with insolation, disease course, and HLA-DRB1 gene polymorphism

Smagina I.V., Lunev K.V., Elchaninova S.A.

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul
40, Lenin Prospect, Barnaul 656038, Russia

Recent systematic reviews and a meta-analysis have shown that there is insufficient evidence on the relationship of multiple sclerosis (MS) to vitamin D supplementation

Objective: to assess the relationship of vitamin D status in MS patients to insolation, disease course, and *HLA-DRB1* gene polymorphism.

Patients and methods. The one-stage study enrolled 90 patients with relapsing-remitting MS (a study group) and 87 volunteers without this disease (a control group). The enrolled were born and live in the Altai Territory of the Russian Federation. The serum level of 25(OH)D was measured by enzyme immunoassay.

Results and discussion. 25(OH)D <30 ng/ml was more common in patients with MS than that in the controls. There were no intergroup differences in the time spent in the sun for 6 months before inclusion in the study ($p=0.020$). The level of 25(OH)D was higher in the high insolation period from April to September than that in the low insolation period from October to March in both patients with MS ($p<0.005$) and controls ($p<0.001$). There was no association of 25(OH)D levels with urban and rural residence, gender, age at MS onset, severity of neurological disorders, their progression rate, and MS risk alleles within the *HLA-DRB1* gene (03, 13, 15).

Conclusion. Vitamin D deficiency is more common in patients with MS than in those without this disease. This is unlikely to be due to the differences in the radiation received from the sun. The final conclusion on the relationship of vitamin D to MS can be made after obtaining the results of a prospective follow-up.

Keywords: multiple sclerosis; vitamin D; insolation; *HLA-DRB1*.

Contact: Inna Vadimovna Smagina; siv7000@yandex.ru

For reference: Smagina IV, Lunev KV, Elchaninova SA. Vitamin D status in patients with multiple sclerosis: an association with insolation, disease course, and *HLA-DRB1* gene polymorphism. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):63–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-63-68

Рассеянный склероз (РС) — хроническое многофакторное заболевание ЦНС, характеризующееся аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным поражением с полиморфными клиническими проявлениями [1]. Полногеномными исследованиями установлено, что предрасполагающие к РС генетические особенности формируются сотнями как независимых, так и взаимодействующих полиморфных генов, большая часть которых связана с иммунной системой [2]. Наиболее сильное влияние на фенотипическую изменчивость риска РС (до 10,5%) оказывает носительство определенных аллелей гена *HLA-DRB1*, который кодирует бета-цепь антигена гистосовместимости класса II на антигенпредставляющих клетках [2].

В качестве внешних факторов риска РС рассматриваются редкое пребывание на солнце, низкая инсоляция территории проживания, загрязнение атмосферы выбросами промышленных предприятий и автомобильного транспорта, некоторые вирусные инфекции, ожирение и др. [1]. В последние годы интенсивно исследуется связь РС с обеспеченностью организма витамином D. Основным источником этого витамина для человека является синтез витамина D₃ в коже из 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетовой части спектра солнечного излучения [3]. Биологически активной формой витамина D, которая образуется в процессе метаболизма, является стероидный гормон — кальцитриол. Предполагается, что недостаточность этого гормона в сочетании с плейотропными эффектами, включающими не только регуляцию гомеостаза кальция, но и иммуномодуляцию, может влиять на инициацию и персистирование иммунного воспаления и нейродегенерацию в ЦНС при РС [4]. Один из механизмов реализации этого влияния, вероятно, включает регуляцию витамин D-чувствительных генов иммунной системы, в частности гена *HLA-DRB1* [5].

Основанием для такого предположения стали данные немногочисленных проспективных наблюдений, указывающие на снижение риска возникновения РС по мере увели-

чения потребления витамина D [6], а также сообщения об ассоциации недостаточности витамина D у больных РС с частотой обострений заболевания, появлением новых очагов демиелинизации и увеличением объемов поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии [7–9]. В ряде популяций, установлено, что уровень в плазме крови метаболита витамина D, используемого в качестве индикатора обеспеченности организма этим витамином, — 25-гидроксид-витамин D (25(OH)D) [3], значительно ниже у больных РС по сравнению с добровольцами, не страдающими этим заболеванием [10]. Вместе в тем продолжается дискуссия о причинах данного феномена и его связи со сниженной инсоляцией, ассоциированной с хорошо известным увеличением распространенности РС [4].

Недавно выполненные систематические обзоры и метаанализ результатов исследований показали, что данных для доказательства связи РС с обеспеченностью организма витамином D недостаточно [11, 12], что указывает на необходимость проведения дополнительных контролируемых исследований в этом направлении. С учетом многофакторного характера РС, различий генофонда населения, климатических и экологических условий мест проживания актуальным представляется изучение связи статуса витамина D и РС в разных регионах России.

Цель исследования — оценка связи статуса витамина D у больных РС с инсоляцией, течением заболевания и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 90 больных с ремитирующим РС в стадии ремиссии (основная группа) и 87 добровольцев, не страдающих РС (контрольная группа).

Критериями не включения в исследование являлись: аутоиммунные заболевания, помимо РС; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, почек; бариатрические вмешательства; прием лекарственных средств или пищевых добавок, содержащих витамин D и/или его активные метаболиты, на протяжении 3 мес до начала исследования. До-

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=87)	p
Возраст, годы, M±SD	34,8±8,4	34,6±12,2	0,269
Мужчины:женщины	36:54	41:46	0,364
Возраст дебюта заболевания, годы, M±SD	28,3±8,0		
Длительность заболевания, годы, M±SD	6,8±6,4		
EDSS, баллы, M±SD	1,9±1,3		
Скорость прогрессирования заболевания, баллы/год, M±SD	0,46±0,37		
Частота обострений РС, количество обострений/год, M±SD	0,68±0,50		
Пациенты, получающие ПИТРС, n (%), в том числе:	60 (66,7)		
терифлуномид	2 (2,2)		
интерферон бета-1b	7 (7,8)		
глатирамера ацетат	24 (26,7)		
интерферон бета-1a	27 (30,0)		
Пациенты, получающие препараты, не относящиеся к ПИТРС, n (%)	30 (33,3)		

полнительными критериями не включения были: дебют РС в возрасте до 18 лет; неврологические нарушения >6 баллов по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и обострение РС давностью <6 мес.

Все участники исследования родились и постоянно проживали на территории Алтайского края Российской Федерации, по фенотипическим признакам — европеоиды. Лечение препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), получала большая часть больных РС. Характеристика основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

При диагностике РС использовали критерии McDonald 2010 г. [13], при оценке тяжести клинического состояния и степени инвалидизации — систему Куртцке (EDSS) [14]. Расчет скорости прогрессирования (СП) РС проводили посредством деления баллов EDSS на длительность болезни в годах на момент обследования. Медленная СП РС ($\leq 0,25$ балла/год) установлена у 41 (45,5%) пациента, средняя ($0,25 < СП \leq 0,75$ балла/год) — у 33 (36,7%) и высокая ($> 0,75$ балла/год) — у 16 (17,8%).

Степень ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ) в соответствии с критериями ВОЗ [15].

Статус витамина D оценивали на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [16] по концентрации 25(OH)D, которую измеряли в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства Euroimmun AG (ФРГ). Данные об инсоляции получены с сайта Национального управления по аэронавтике и исследованию космического пространства США (<https://eosweb.larc.nasa.gov>).

Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудником Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) М.Л. Филиппенко. Выделение ДНК осуществляли с помощью стандартной процедуры, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующими гидролизом белков протеиназой K, очисткой ДНК фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Генотипирование выполняли методом TaqMan-зондов на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica 13.0 (Stat.Soft Inc., США). Оценку межгрупповых различий категориальных переменных проводили с помощью критерия Фишера. Различия количественных переменных двух независимых групп определяли по U-критерию Манна–Уитни, трех и более независимых групп — по H-критерию Краскела–Уоллиса, связи между переменными — по коэффициенту корреляции Спирмена (rs) и отношению шансов (ОШ). Соответствие распределения генотипов *HLA-DRB1* равновесию Харди–Вайнберга проверяли по критерию χ^2 в программе

Таблица 2. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в основной и контрольной группах, нг/мл

Группа обследованных	Основная группа	Контрольная группа	p
Вся группа, 1	26,1±6,9 (n=90)	33,4±8,9 (n=87)	<0,001
Мужчины, 2	25,1±6,5 (n=36)	34,2±8,6 (n=41)	<0,001
Женщины, 3	26,8±7,2 (n=54) p ₂₋₃ =0,367	32,6±9,2 (n=46) p ₂₋₃ =0,361	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: представлена значимость различий между показателями основной и контрольной групп.

Таблица 3. Распределение обследованных основной и контрольной групп в зависимости от статуса витамина D

Статус витамина D	Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Основная группа (n=90), n (%)	Контрольная группа (n=87), n (%)	p
Выраженный дефицит	<10	0	0	Н. о.
Дефицит	10–20	17 (18,9)	7 (8,0)	0,029
Недостаточность	20–30	48 (53,3)	25 (28,8)	<0,001
Адекватный уровень	>30	25 (27,8)	55 (63,2)	<0,001

Примечание. Н. о. — не определено из-за отсутствия соответствующего статуса среди участников исследования.

DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Это соответствие установлено и для группы контроля (p=0,375), и для основной группы (p=0,276). Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), в отдельных случаях — в виде 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Установлено, что у больных РС по сравнению с контрольной группой уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже (табл. 2).

Дефицит, а также недостаточность витамина D зарегистрированы у части участников исследования в обеих группах (табл. 3). Однако у больных РС примерно в 2 раза чаще (у 72,2%) по сравнению с контролем (у 36,8%) встречался неадекватный уровень 25(OH)D, соответствующий дефициту или недостаточности витамина D. При логистическом регрессионном анализе установлено, что РС ассоциирован с низкой обеспеченностью организма витамином D (ОШ 4,31; 95% ДИ 2,29–8,12; p<0,001).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше и у мужчин, и у женщин группы контроля, чем в аналогичных подгруппах больных РС. Ни в одной из групп не найдено различий в уровне 25(OH)D между мужчинами и женщинами (см. табл. 2).

Статус витамина D у сельских и городских жителей был сходным как в контрольной группе, так и в группе больных РС (табл. 4).

С учетом географического положения Алтайского края рассчитаны среднемесячные значения суммарной солнечной радиации и выделены два календарных периода — с высокой (с апреля по сентябрь) и низкой (с октября по март) инсоляцией (табл. 5).

Таблица 4. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных основной и контрольной групп в зависимости от места проживания

Место проживания	Основная группа	Контрольная группа	p
Город, 1	26,6±6,3 (n=57)	32,9±9,2 (n=74)	<0,001
Село, 2	25,4±8,0 (n=33) p ₁₋₂ =0,151	36,3±6,3 (n=13) p ₁₋₂ =0,234	<0,001

Таблица 5. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных основной и контрольной групп в периоды с разными уровнями солнечной радиации

Период года	Суммарная солнечная радиация, кВт·ч/м² в сутки	Концентрация 25(OH)D, нг/мл основная группа	контактная группа	p
Апрель – сентябрь, 1	4,89±1,02	28,4±5,9 (n=39)	39,6±4,0 (n=27)	<0,001
Октябрь – март, 2	1,54±0,89 p ₁₋₂ =0,002	24,4±7,2 (n=51) p ₁₋₂ =0,005	30,6±9,1 (n=60) p ₁₋₂ <0,001	<0,001

Таблица 6. ИМТ у обследованных основной и контрольной групп, кг/м²

Группа обследованных	Основная группа	Контрольная группа	p
Вся группа, 1	23,8±5,8 (n=90)	24,3±5,0 (n=87)	0,361
Мужчины, 2	24,6±8,3 (n=36)	26,6±4,2 (n=41)	0,002
Женщины, 3	23,2±3,4 (n=54) p ₂₋₃ =0,618	22,2±4,7 (n=46) p ₂₋₃ <0,001	0,040

Таблица 7. Корреляция концентрации 25(OH)D с клиническими характеристиками течения РС

Клиническая характеристика	Коэффициент корреляции Спирмена	p
Возраст дебюта заболевания, годы	-0,07	0,497
Длительность первой ремиссии, мес	0,11	0,368
Длительность заболевания, годы	0,14	0,180
Выраженность неврологических расстройств по EDSS, баллы	0,13	0,226
СП, баллы/год	-0,04	0,725
Частота обострений, обострений/год	0,02	0,860

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в период высокой инсоляции была выше, чем в период низкой инсоляции, как у больных РС, так и в контрольной группе при сохранении межгрупповых различий (см. табл. 5). По данным опроса участников исследования, не найдено различий между группами по времени пребывания на открытом для солнечного излучения пространстве на протяжении 6 мес, предшествовавших исследованию (2,6±1,7 и 2,9±2,0 ч/сут в основной и контрольной группах соответственно; p=0,020).

Суммарная солнечная радиация, полученная в период внутриутробного развития, была меньше у родившихся с апреля по ноябрь по сравнению с родившимися с декабря

по март (24,9; 95% ДИ 21,6–29,5 и 35,2; 95% ДИ 33,0–36,1 кВт·ч/м² в сутки соответственно; p=0,008). Однако различий по этому показателю между больными РС и представителями контрольной группы не найдено (p=0,535).

Средний ИМТ, превышающий норму (18,5–24,9 кг/м²), выявлен только у мужчин контрольной группы

(табл. 6). Это значение соответствовало избыточной массе тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и положительно коррелировало с ИМТ (rs=0,33; p=0,037) только в данной подгруппе. Подобной связи не выявлено у женщин в группе контроля, а также у мужчин и женщин, страдающих РС (rs=-0,074; p=0,633; rs=0,09; p=0,610; rs=-0,20; p=0,140 соответственно).

В группе больных РС не обнаружено связи уровня 25(OH)D с возрастом дебюта, длительностью первой ремиссии РС, выраженностью неврологических расстройств на момент обследования и оцененной ретроспективно СП заболевания (табл. 7).

Не выявлено различий в уровне 25(OH)D в сыворотке крови между подгруппами больных РС, получающих различные ПИТРС и не использующих эти препараты (H=1,71; p=0,888).

В проведенном ранее в Алтайском крае исследовании установлено, что аллелями риска РС являются *HLA-DRB1*3*, *HLA-DRB1*13* и

*HLA-DRB1*15* [17]. Не обнаружено различий в уровне 25(OH)D у носителей этих аллелей и носителей других аллелей гена *HLA-DRB1* (табл. 8).

Обсуждение. Выявленная в Алтайском крае широкая распространенность неадекватной обеспеченности витамином D у больных РС по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием, согласуется с результатами обследования больных РС, проживающих на других территориях [4, 10].

Отсутствие различий в статусе витамина D между мужчинами и женщинами как в группе контроля, так и в основной группе позволяет полагать, что преобладание РС у женщин по сравнению с мужчинами, характерное для

Таблица 8. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у больных РС — носителей аллелей *HLA-DRB1*, ассоциированных с риском развития РС

Аллель <i>HLA-DRB1</i>	Больные РС, n (%)	Концентрация 25(OH)D, нг/мл	p (между носителями аллелей)	p (по сравнению с носителями других аллелей <i>HLA-DRB1</i>)
03	14 (15,6)	27,6±7,9	H=0,48; p=0,781	0,531
13	5 (5,6)	28,4±5,0		0,384
15	46 (51,1)	27,1±6,6		0,460

всех изученных к настоящему времени популяций, включая популяцию Алтайского края [1, 18], не связано с различиями в статусе витамина D. Не найдено связи уровня 25(OH)D и с другой особенностью эпидемиологии РС в Алтайском крае — большей распространенностью РС в городах по сравнению с селами [18], возможно, обусловленной загрязнением атмосферы городов выбросами промышленных предприятий и транспорта.

Более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке крови как у больных РС, так и в группе контроля в период года с высокой инсоляцией по сравнению с периодом с низкой инсоляцией, очевидно, отражают стимулирующее воздействие солнечной радиации на биосинтез витамина D₃ в коже. В то же время эти результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о малой вероятности того, что уровень солнечной радиации и его сезонное варьирование в Алтайском крае являются факторами, определяющими более широкую распространенность недостаточности/дефицита витамина D у больных РС по сравнению с контролем. На это указывают сниженные уровни 25(OH)D у больных РС относительно группы контроля в каждом из выделенных периодов инсоляции.

В отдельных публикациях сообщалось о связи РС с суммарной солнечной радиацией, полученной в период внутриутробного развития, что гипотетически объясняют опосредованным влиянием инсоляции на формирование особенностей иммунореактивности, проявляющихся уже после рождения [19]. Однако, по данным систематического обзора и метаанализа, доказательств наличия такой связи все еще недостаточно [19]. В нашем исследовании, проведенном в Алтайском крае, такой связи не выявлено.

Судя по сопоставимости ИМТ у больных РС и у представителей контрольной группы, влиянием жировой ткани не может быть объяснена большая распространенность неадекватного статуса витамина D у больных РС. Это не противоречит данным о связи массы жировой ткани со статусом витамина D [20], поскольку повышенный ИМТ (избыточная масса тела), выявленный только у мужчин контрольной группы, положительно коррелировал с уровнем 25(OH)D. Возможно, связь метаболизма витамина D с жировой тканью проявляется лишь при избыточном накоплении этой ткани. Нельзя исключить и разнонаправленность влияния жировой ткани на уровень 25(OH)D при разных степенях ожирения.

Отсутствие связи уровня 25(OH)D с такими клиническими особенностями течения РС, как возраст дебюта заболевания, длительность первой ремиссии, выраженность неврологических расстройств, скорость их прогрессирования, согласуется с данными других авторов [21]. В целом результаты проведенных к настоящему времени наблюдений не позволяют сделать однозначного заключения об ассоциации клинических характеристик РС со статусом витамина D [4, 12].

Отсутствие особенностей статуса витамина D у носителей аллелей риска РС гена *HLA-DRB1* по сравнению с носителями других аллелей этого гена может указывать на независимость влияния на риск развития РС полиморфизма гена *HLA-DRB1* и дефицита витамина D, если последние имеются. Такое предположение высказано и другими исследователями [22], и оно, на наш взгляд, не противоречит данным о реализации иммуномодулирующего действия кальцитриола при РС через витамин D-чувствительные элементы в промоторной области гена *HLA-DRB1* [23]. Не исключено, что этот механизм может вносить вклад в благоприятное течение РС при приеме больными препаратов витамина D и его биоактивных метаболитов.

Отметим, что представленные результаты оценки статуса витамина D у больных РС с дебютом заболевания после 18 лет сходны с ранее полученными данными для пациентов детского возраста с РС в Алтайском крае [24].

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Алтайском крае у больных ремиттирующим РС с дебютом заболевания после 18 лет недостаточность/дефицит витамина D встречаются чаще, чем у индивидов, неотягченных этим заболеванием. Это не может объясняться только зависимостью статуса витамина D от сезонно варьирующей инсоляции и/или времени и площади экспозиции солнечной радиации на поверхность тела. Маловероятна зависимость статуса витамина D от пола и массы жировой ткани при отсутствии ожирения как у больных РС, так и у жителей края, не страдающих этим заболеванием. Едва ли возможна и ассоциация недостаточности/дефицита витамина D с особенностями течения РС, дебютировавшего во взрослом возрасте, а также с носительством аллелей риска РС гена *HLA-DRB1*, в том числе *HLA-DRB1*15*. Окончательный вывод о связи динамики нарастания неврологического дефицита при РС со статусом витамина D может быть сделан на основе результатов проспективного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. [Shmidt TE, Jahno NN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2016.]
2. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell*. 2018 Nov 29;175(6):1679-1687.e7. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.049. Epub 2018 Oct 18.
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan; 96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
4. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Oct; 20(4):329-35. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150357.
5. Agliardi C, Guerini FR, Saresella M, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1*15-positive individuals. *Brain Behav Immun*. 2011 Oct; 25(7):1460-7. doi: 10.1016/j.bbi.2011.05.015. Epub 2011 Jun 12.
6. Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Mar; 258(3):479-85. doi: 10.1007/s00415-010-5783-1. Epub 2011 Oct 14.
7. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb; 82(2):189-95. doi: 10.1136/jnnp.2010.227942. Epub 2010 Nov 3.
8. Shahbeigi S, Pakdaman H, Fereshtehnejad SM, et al. Vitamin D₃ concentration correlates with the severity of multiple sclerosis. *Int J Prev Med*. 2013 May;4(5):585-91.
9. Wang C, Zeng Z, Wang B, Guo S. Lower 25-Hydroxyvitamin D is associated with higher relapse risk in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1): 38-43. doi: 10.1007/s12603-017-0894-3.
10. Mazdeh M, Seifrad S, Kazemi N, et al. Comparison of vitamin D₃ serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med Iran*. 2013 May 30;51(5):289-92.
11. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 24;9(9):CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3.
12. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014. Epub 2017 Mar 29.
13. 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.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11): 1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
15. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>
16. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)].
17. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золоткина АГ. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5):42-5. [Smagina IV, Elchaninova SA, Zolovkina AG, et al. Genetic risk factors for multiple sclerosis in the population of Altay. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5): 42-5. (In Russ.)].
18. Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Ельчанинова СА. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(2-2):7-11. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Elchaninova SA. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(2-2):7-11. (In Russ.)].
19. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr;84(4):427-32. doi: 10.1136/jnnp-2012-303934. Epub 2012 Nov 14.
20. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015 May;74(2):115-24. doi: 10.1017/S0029665114001578. Epub 2014 Oct 31.
21. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
22. Nolan D, Castley A, Tschochner M, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2012 Aug 7;79(6):538-46. doi: 10.1212/WNL.0b013e318263c407. Epub 2012 Jul 11.
23. Ramagopalan SV, Mauger NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009 Feb; 5(2):e1000369. doi: 10.1371/journal.pgen.1000369. Epub 2009 Feb 6.
24. Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Лунев КВ и др. Статус витамина D и полиморфизмы генов рецепторов кальцитриола VDR (rs1544410, rs2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте. Неврологический журнал. 2018;23(3):138-43. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Lunev KV, et al. The vitamin D status and the calcitriol receptor gene polymorphisms VDR (rs1544410, rs2228570) in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(3):138-43. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2020/30.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Смагина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Лунев К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1875-3890>

Ельчанинова С.А. <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

Цервикальная дистония: немоторные аспекты

Дружинина О.А.¹, Жукова Н.Г.², Шперлинг Л.П.³, Новотный Д.А.³

¹ГАОУЗ НО «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ³Областной центр экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии, Новосибирск

^{1,3}Россия, 630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ²Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Цервикальная дистония (ЦД) проявляется насильственными, часто болезненными движениями мышц шеи с формированием патологической позы головы и/или шеи. Прогрессирование заболевания приводит к инвалидизации больных. Для клинической картины заболевания характерно сочетание двигательных и немоторных нарушений.

Цель исследования — анализ особенностей немоторных проявлений (боль, астения, тревога, депрессия, нарушения сна) и качества жизни (КЖ) у пациентов с ЦД.

Пациенты и методы. Обследовано 110 пациентов с ЦД (31 мужчина и 89 женщин) в возрасте 27–82 лет (средний возраст $54,4 \pm 12,4$ года; основная группа). Группу контроля составили 50 пациентов с цервикальной дорсалгией (16 мужчин и 34 женщин) в возрасте 25–82 лет (средний возраст $51,7 \pm 14,8$ года). Было проведено клиничко-неврологическое, нейропсихологическое обследование с применением валидированных опросников. Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале; тревожно-депрессивное расстройство — по HADS; астению — по MFI-20 и шкале астенического состояния; качество ночного сна — по PSQI; качество жизни — по SF-36.

Результаты и обсуждение. Выявлена высокая встречаемость немоторных нарушений у пациентов с ЦД: боль — у 98%, астения — у 90%, нарушения ночного сна — у 80%, тревога — у 53%, депрессия — у 48%. Немоторные симптомы у больных с ЦД были статистически значимо более выраженными, чем у пациентов группы цервикальной дорсалгии. КЖ при ЦД было статистически значимо снижено по всем физическим и психологическим параметрам.

Заключение. Немоторные проявления занимают важное место в клинической картине ЦД, существенно снижая физические и психологические аспекты КЖ больных.

Ключевые слова: цервикальная дистония; немоторные симптомы; качество жизни; коморбидность.

Контакты: Оксана Аркадьевна Дружинина; oxi-novosib@mail.ru

Для ссылки: Дружинина ОА, Жукова НГ, Шперлинг ЛП, Новотный ДА. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):69–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-69-74

Cervical dystonia: non-motor aspects

Druzhinina O.A.¹, Zhukova N.G.², Shperling L.P.³, Novotnyi D.A.³

¹City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk; ²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk;

³Regional Center for Extrapyrmidal Diseases with Botulinum Toxin Therapy Room, Novosibirsk

^{1,3}42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099, Russia; ²2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia

Cervical dystonia (CD) is manifested by violent, often painful movements of the neck muscles with the abnormal head and/or neck postures being formed. Disease progression leads to disability of patients. The clinical picture of the disease is characterized by a concurrence of motor and non-motor disorders.

Objective: to analyze the features of non-motor manifestations (pain, asthenia, anxiety, depression, sleep disorders) and quality of life (QOL) in patients with CD.

Patients and methods. A total of 110 patients (31 men and 89 women) aged 27–82 years (mean age, 54.4 ± 12.4 years) with CD (a study group) were examined. A control group consisted of 50 patients (16 men and 34 women) aged 25–82 years (mean age, 51.7 ± 14.8 years) with cervical dorsalgia. Clinical, neurological, and neuropsychological examinations were made according to validated questionnaires. The investigators assessed pain using a visual analogue scale, anxiety and depressive disorders by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), asthenia by the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and the scale of asthenic state (SAS), night sleep quality by the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), and quality of life by the 36-Item Short Form Survey (SF-36).

Results and discussion. The patients with CD showed a high incidence of non-motor disturbances: pain (98%), asthenia (90%), nocturnal sleep disorders (80%), anxiety (53%), and depression (48%). Non-motor symptoms were statistically significantly more obvious in the patients with CD than in those with cervical dorsalgia. The QOL indicators in CD were statistically significantly reduced in all physical and psychological parameters.

Conclusion. Non-motor manifestations occupy an important place in the clinical picture of CD, substantially reducing the physical and psychological aspects of QOL in the patients.

Keywords: cervical dystonia; non-motor symptoms; quality of life; comorbidity.

Contact: Oksana Arkadyevna Druzhinina; oxi-novosib@mail.ru

For reference: Druzhinina OA, Zhukova NG, Shperling LP, Novotnyi DA. Cervical dystonia: non-motor aspects. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):69–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-69-74

Цервикальная дистония (ЦД) — наиболее распространенная форма мышечной фокальной дистонии, развивается у лиц работоспособного возраста и имеет хроническое течение [1, 2]. Прогрессирование заболевания приводит к инвалидизации больных, которые вынуждены отказаться от профессиональной деятельности и социальной активности гораздо раньше по сравнению с их сверстниками в общей популяции [3, 4].

Для ЦД характерна мультифакторная природа, в основе которой лежит генетическая, панцеребральная и периферическая дисфункция, в результате чего дистонический гиперкинез имеет сложную, многообразную клиническую картину [5]. Диагноз формируется на основании дистонического положения головы и/или шеи, а для определения патологического паттерна используют концепцию «col-sar», предложенную в 2009 г. G. Reichel и соавт. [6], в соответствии с которой выделяют вариант поворота головы и/или шеи по отношению к туловищу. Известно, что наиболее распространенной формой ЦД является тортиколлис (разворот головы и/или шеи к плечу) [7].

Основной метод лечения ЦД — ботулинотерапия (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А), направленная на коррекцию гиперкинеза. Однако, как показало исследование Н.А. Jinnah и соавт. [8], треть пациентов остаются не удовлетворены результатами лечения и прекращают терапию. Это можно рассматривать как одну из причин снижения качества жизни (КЖ) больных [9]. Наряду с двигательным дефектом для ЦД характерны немоторные проявления: сенсорные нарушения, наиболее частым из которых является болевой синдром, астения, аффективные расстройства, нарушения сна. Своевременно не выявленная коморбидная патология, сопровождающая дистонический гиперкинез, также способствует низкой оценке пациентами проводимой терапии и ухудшает КЖ [9, 10]. Данные литературы указывают на высокую распространенность не двигательных расстройств. Так, болевой синдром присутствует у 89% пациентов с ЦД, плохое качество сна — у 71,7%, астенический синдром — более чем у 60%, психические нарушения — у 57,3% [11–14].

На сегодняшний день сохраняется высокий интерес к немоторным проявлениям при мышечных дистониях. Изучение не двигательных нарушений и КЖ у пациентов с ЦД позволит расширить клинические характеристики этого сложного заболевания.

Цель исследования — анализ особенностей немоторных проявлений (боль, астения, тревога, депрессия, нарушения сна) и КЖ у пациентов с ЦД.

Пациенты и методы. На базе Областного центра экстрапирамидных нарушений с кабинетом ботулинотерапии г. Новосибирска было обследовано 110 пациентов с ЦД (31 мужчина и 89 женщин); средний возраст — $54,4 \pm 12,4$ года (основная группа). Диагностика ЦД проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями 2014 г. [15]. Ведущим патологическим паттерном у 48% пациентов был тортиколлис, у 34% — латероколлис и у 18% — другие варианты ЦД (ретроколлис, антероколлис, антерокапут, латерокапут, сагиттальное/латеральное смещение головы/шеи). В контрольную группу вошли 50 пациентов с цервикальной дорсалгией (16 мужчин и 34 женщин); средний возраст — $51,7 \pm 14,8$ года. В этой группе диагностика основывалась на данных анамнеза, функциональном дефиците и результатах

компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, рентгенографии.

Пациентам основной и контрольной групп, помимо стандартного неврологического обследования, было проведено нейропсихологическое тестирование с применением: визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ); госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), шкалы астенического состояния (ШАС), субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20), Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), опросника качества жизни (Short Form-36, SF-36).

На каждого пациента была заведена персональная регистрационная карта, результаты которой обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения различий между двумя выборками количественных показателей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни; для качественных показателей — двусторонний вариант точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Пороговое значение достигнутого уровня значимости (p) было принято равным 0,05.

Результаты. Анализ эффективности лечения у пациентов с ЦД показал, что 89% больных получали регулярные курсы ботулинотерапии, из них у 98% наблюдалось уменьшение боли в мышцах шеи, у 92% — облегчение подвижности и вертикализации головы и шеи, у 63% — уменьшение дрожания головы. Несмотря на положительные результаты ботулинотерапии, на которые указывали сами пациенты, анализ КЖ по шкале SF-36 выявил, что большинство мужчин ($p=0,019$) и женщин ($p=0,000$) с ЦД оценили свое состояние как «плохое» по сравнению с пациентами из группы цервикальной дорсопатии (табл. 1). Более того, пациенты с ЦД указали, что их состояние стало хуже, чем год назад.

При дальнейшем анализе КЖ больных с ЦД выявлено значимое снижение как соматических, так психологических показателей по сравнению с пациентами контрольной группы (см. рисунок).

Оценка по шкале SF-36 показала, что у мужчин и женщин с ЦД КЖ было статистически значимо хуже по сравнению с больными с цервикальной дорсалгией по таким параметрам, как физическая активность (соответственно $p=0,004$ и $p=0,000$), болевой синдром ($p=0,000$ и $p<0,000$), соматическое состояние ($p=0,000$ и $p<0,000$), жизнедеятельность ($p=0,013$ и $p=0,001$), социальная активность ($p=0,000$ и $p<0,000$), психологическое здоровье ($p=0,042$ и $p=0,000$). У женщин с ЦД дополнительно были снижены показатели по шкалам ограничений, связанных с физическими ($p<0,000$) и психологическими ($p=0,035$) факторами.

Выраженность немоторных проявлений у пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 2. Анализ не двигательных нарушений выявил, что боль встречалась в 98% случаев, астенический синдром — в 90%, низкое качество сна — в 80%, тревога — в 53%, депрессивное расстройство — в 48%.

При оценке по ВАШ болевой синдром выявлен у большинства мужчин ($p<0,0001$) и женщин ($p<0,0001$) с ЦД, в отличие от пациентов группы контроля. При этом у пациентов с ЦД интенсивность боли составляла в среднем $5,64 \pm 2,34$ балла, что соответствует от умеренной до выраженной степени болевого синдрома. Дальнейшая оценка интенсивности боли показала значимые различия между

Таблица 1. Оценка КЖ пациентами основной и контрольной групп по опроснику SF-36

Оценка КЖ	Пол	Контрольная группа (мужчины/ женщины – 16/34)		Основная группа (мужчины/ женщины – 31/89)		p**
		n (%)	p*	n (%)	p*	
Как вы оцениваете в целом состояние вашего здоровья?						
Хорошо	Мужчины	8 (50)	0,210	3 (10)	0,424	0,003
	Женщины	10 (29)		5 (6)		0,000
Плохо	Мужчины	0 (0)	1,000	9 (29)	0,288	0,019
	Женщины	2 (6)		36 (40)		0,000
Как бы вы оценили в целом свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?						
Несколько хуже, чем год назад	Мужчины	3 (19)	0,369	4 (13)	0,675	0,010
	Женщины	3 (9)		28 (31)		
Гораздо хуже, чем год назад	Мужчины	0 (0)	1,000	10 (32)	0,480	0,009
	Женщины	2 (6)		22 (25)		0,021

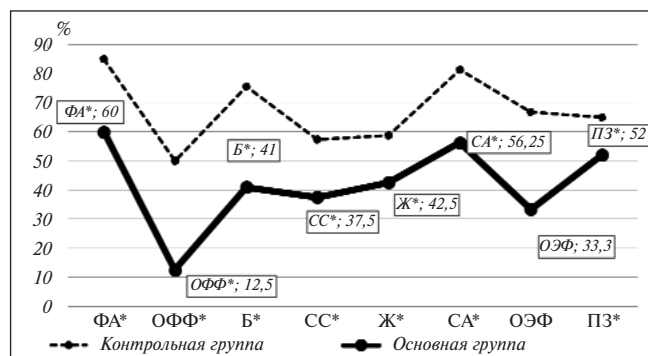
*Значимость различий показателей у мужчин и женщин; **значимость различий показателей в контрольной и основной группах.

основной и контрольной группой: мужчины ($p < 0,0001$) и женщины ($p < 0,0001$) с ЦД испытывали более сильную боль, чем пациенты с цервикальной дорсалгией.

Астенический синдром, оцененный по ШАС и являющийся еще одним коморбидным состоянием при ЦД, выявлен у большинства мужчин ($p = 0,0004$) и женщин основной группы по сравнению с пациентами группы контроля ($p = 0,0052$). Степень выраженности астении у большинства пациентов основной группы варьировалась от легкой до средней, составляя $69,20 \pm 14,36$ балла (из максимальных 120 баллов по ШАС). Также установлено, что у большинства мужчин с ЦД астения была легкой ($p = 0,0140$), а у женщин с ЦД – средней ($p = 0,0134$) степени тяжести по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы.

При более углубленном изучении астенического синдрома по шкале MFI-20 нами были получены статистически значимые различия между группами ЦД и цервикальной дорсалгии. Так, у мужчин и женщин с ЦД тяжелее протекала общая (соответственно $p = 0,002$ и $p < 0,0001$) и физическая ($p = 0,0005$ и $p < 0,0001$) астения, чем у пациентов группы контроля. У женщин с ЦД выявлены более низкие показатели общей активности ($p = 0,0046$) по сравнению с женщинами группы контроля. Результаты по шкалам психической астении и мотивации (MFI-20) были сравнимы с аналогичными показателями в группе цервикальной дорсалгии.

Другим коморбидным состоянием при ЦД было тревожно-депрессивное расстройство, которое оценивали с помощью HADS. Средний показатель тревожного расстройства у пациентов с ЦД составил $9,93 \pm 3,65$ балла, т. е. у большинства пациентов с ЦД была тревога от средней до выраженной степени. У 53% пациентов с ЦД выявлена клинически выраженная тревога. При этом у мужчин ($p = 0,042$) и женщин ($p = 0,0004$) с ЦД тревожное расстройство протекало статистически значимо тяжелее, чем у пациентов контрольной группы. Дальнейший анализ показал, что у женщин с ЦД клинические проявления тревоги были более выраженными ($p = 0,0023$), чем у мужчин с ЦД.



КЖ у пациентов основной и контрольной групп по опроснику SF-36. ФА – физическая активность; ОФФ – ограничения, связанные с физическим фактором; Б – боль; СС – соматическое состояние; Ж – жизнедеятельность; СА – социальная активность; ОЭФ – ограничения, связанные с эмоциональным фактором; ПЗ – психологическое здоровье; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

В основной группе средний балл при оценке депрессивного расстройства по HADS составлял от $6,98 \pm 3,70$ до $9,10 \pm 4,45$. Полученные результаты указывают на то, что депрессивные расстройства у больных с ЦД были от умеренной до выраженной степени, при этом у 48% больных отмечена клинически выраженная депрессия. Однако у женщин с ЦД ($p = 0,0017$) депрессия протекала тяжелее, чем у мужчин с ЦД ($p = 0,0375$) и женщин из группы цервикальной дорсалгии ($p = 0,0017$).

У пациентов с ЦД показатель качества сна по шкале PSQI равнялся $9,46 \pm 3,86$ балла, что соответствует плохому качеству сна (диагностический критерий ≥ 5 баллов). В группе ЦД у женщин качество сна было статистически значимо хуже, чем у мужчин этой же группы ($p = 0,0034$) и женщин с цервикальной дорсалгией ($p = 0,0001$).

Обсуждение. Проведенное исследование продемонстрировало, что для клинической картины ЦД характерно на-

Таблица 2. Выраженность немоторных проявлений у пациентов основной и контрольной групп, $M \pm SD$

Выраженность немоторных проявлений, баллы	Контрольная группа	в целом	Основная группа латероколлис	тортиколлис	другие варианты ЦД
Тревога по HADS	7,34±3,27	9,93±3,65 ^{***} *	10,83±3,45*	9,31±3,68	9,86±3,77
Депрессия по HADS	5,32±3,51	7,45±3,94 ^{**} *	7,27±3,87*	6,98±3,70	9,10±4,45
Общая астения по MFI-20	12,86±3,94*	16,63±3,68 ^{***} *	17,29±3,59	16,26±3,75	16,33±3,62
Активность по MFI-20	10,02±4,72	12,82±4,34 ^{**}	13,49±4,43	12,60±4,45	12,10±3,83
Мотивация по MFI-20	9,26±3,60	10,33±3,57	10,88±3,49	9,79±3,75	10,71±3,16
Физическая астения по MFI-20	10,96±4,39*	15,38±3,78 ^{***} *	16,17±3,43	15,00±4,10	14,86±3,40
Психическая астения по MFI-20	9,32±3,97	9,58±3,94	10,73±4,15	8,72±3,77	9,67±3,57
Астения по ШАС	53,74±12,37	69,20±14,36 ^{***} *	74,46±12,50*	66,67±15,06	65,90±13,49
Качество сна по PSQI	6,90±3,35	9,46±3,86 ^{**} *	9,44±3,68*	9,64±4,02	9,00±3,92*

*Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между мужчинами в основной и контрольной группах; **статистически значимые различия ($p < 0,05$) между женщинами в основной и контрольной группах; *статистически значимые различия ($p < 0,05$) между мужчинами и женщинами одной группы.

личие двигательных и немоторных нарушений, которые, в свою очередь, носят полиморфный характер и ухудшают КЖ больных. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [9, 12, 16].

Известно, что коморбидные состояния могут являться предшественниками дистонического гиперкинеза, возникающая задолго до моторного дефицита, например ощущение ноющей боли в мышцах шеи и затылка [11]. По данным литературы, болевой синдром нередко сопровождает ЦД и имеет значительную степень выраженности [11, 17, 18]. Это подтвердило и наше исследование, в котором выявлены высокие частота и интенсивность боли, а также ее существенное влияние на КЖ больных с ЦД. R.M. Ortiz и соавт. [4] показали, что при ЦД часто наблюдаются фибромиалгия и абдоминальная боль, обусловленные тревожно-депрессивными расстройствами и снижением болевого порога, что подчеркивает центральные механизмы формирования сенсорных нарушений у таких пациентов. Также эти авторы представили интересное наблюдение, объясняющее более частое возникновение стоматологической патологии (кариеса) у пациентов с ЦД, которым сложно выполнять процедуры, связанные с гигиеной зубов из-за патологической установки головы и/или шеи.

В многочисленных исследованиях подтверждена предрасположенность пациентов с ЦД к тревожно-депрессивным и обсессивно-компульсивным расстройствам, однако их корреляция с тяжестью дистонического гиперкинеза недостаточно ясна и остается предметом обсуждения [10, 13, 19, 20]. В нашем исследовании выявлены высокая частота и выраженность тревоги и депрессии. Причем женщины с ЦД были предрасположены к формированию более выраженной тревожно-депрессивной клинической картины, чем мужчины с ЦД. Это можно объяснить индивидуально-психологическими особенностями женщин, если рассматривать тревожность в рамках преморбидной характеристики пациента. Однако на сегодняшний день в патогенезе психоневрологических нарушений у пациентов

с ЦД предполагается роль дисфункции обмена нейротрансмиттеров, в частности дофамина как важного модулятора активности базальных ганглиев [21], а также рассогласованности в корково-лимбостриарной системе [22]. Данные многочисленных исследований, в том числе нашего, показывают, что тревожно-депрессивные нарушения являются значимым предиктором снижения КЖ у пациентов с ЦД [9, 20]. Более того, инвалидизация и прекращение трудовой деятельности у пациентов с ЦД происходят гораздо раньше на фоне диагностированных тревожных и депрессивных расстройств [4].

Полученные нами данные о качестве ночного сна у пациентов с ЦД согласуются с результатами других исследований [23–25]. В обзоре, посвященном диссомнии у пациентов с мышечными дистониями, показана связь нарушений сна с патофизиологией дистонии, болевым синдромом, лекарственным лечением и психосоциальной дисфункцией [24]. Однако до сих пор нет единого мнения как о первичности, так и о вторичности диссомнии у пациентов с ЦД, что требует проведения дополнительных исследований [26].

Другим частым немоторным нарушением, выявленным в настоящем исследовании у пациентов с ЦД, была астения. По нашим данным, пациенты с ЦД статистически значимо более часто имели астенический синдром, чем пациенты с цервикальной дорсалгией. Причем у женщин с ЦД астеническое расстройство было более выраженным, чем у мужчин с ЦД. Повышенная истощаемость и депривация продуктивной деятельности у больных с дистоническим гиперкинезом, вероятно, связаны с патогенетическими механизмами основного заболевания, которые приводят к нарушению функции энергетической саморегуляции и адаптивного поведения. Данные литературы подтверждают частую выявляемость астении и ее значительную выраженность у больных с мышечными дистониями [26, 27]. А. Soeder и соавт. [28] выявили при этой патологии прямую связь астенического синдрома с тревожно-депрессивными расстройствами, двигательными нарушениями и низким КЖ. При-

чем астения и низкое КЖ сохранялись даже при коррекции двигательных нарушений, что было подтверждено результатами настоящего исследования.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ особенностей клинической картины ЦД показал, что немоторные проявления занимают важное место в структуре заболевания в связи с их высокой встречаемостью и значи-

тельной выраженностью, существенно снижая физические и психологические параметры КЖ больных, что подтверждается данными литературы [9, 23, 26, 29, 30]. Растет осознание того, что тактика ведения пациентов с ЦД требует мультимодального подхода, ориентированного на коррекцию дистонического гиперкинеза и психосоматического состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Залялова ЗА, Хафизова ИФ, Хаятова ЗГ. Патопиофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. *Фарма-тека*. 2017;(15):7-15. [Zalyalova ZA, Khafizova IF, Khayatova ZG. Pathophysiological bases of rehabilitation for cervical dystonia. *Farmateka*. 2017;(15):7-15. (In Russ.)].
2. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin*. 2008 May;26 Suppl 1:23-42. doi: 10.1016/s0733-8619(08)80003-5..
3. Martikainen KK, Luukkaala TH, Marttila RJ. Working capacity and cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):215-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.07.006. Epub 2009 Aug 5.
4. Ortiz RM, Scheperjans F, Mertsalmi T, et al. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2216-23. doi: 10.1007/s00415-019-09402-0. Epub 2019 May 31.
5. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
6. Reichel G, Stenner A, Jahn A. Zur Phänomenologie der zervikalen Dystonien. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 May;77(5):272-7. doi: 10.1055/s-0028-1109416. Epub 2009 May 5.
7. Орлова ОР. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни*. 2016;(4):3-13. [Orlova OR. Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and possibilities of botulinum therapy. *Nervnye bolezni*. 2016;(4):3-13. (In Russ.)].
8. Jinnah HA, Comella CL, Perlmuter J, et al. Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy? *Toxicon*. 2018 Jun 1;147:89-95. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.09.004. Epub 2017 Sep 6.
9. Girach A, Vinagre Aragon A, Zis P. Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2897-2906. doi: 10.1007/s00415-018-9119-x. Epub 2018 Nov 20.
10. Comella C, Bhatia K. An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol*. 2015;262(4):837-48. doi: 10.1007/s00415-014-7586-2. Epub 2015 Jan 22.
11. Bezerra ME, Rocha-Filho PA. Headache Attributed to Craniocervical Dystonia — A Little Known Headache. *Headache*. 2017 Feb;57(2):336-343. doi: 10.1111/head.12996. Epub 2016 Dec 2.
12. Yang J, Shao N, Song W, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2016 Dec 18;7(2):e00592. doi: 10.1002/brb3.592. eCollection 2017 Feb.
13. Fabbri G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):459-65. doi: 10.1002/mds.22983.
14. Суворова ВА, Антипенко ЕА. Терапия астеноневротического синдрома у пациентов с фокальными мышечными дистониями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3):56-8. [Suvorova VA, Antipenko EA. Therapy of asthenic neurotic syndrome in patients with focal muscular dystonia. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(3):56-8. (In Russ.)].
15. Гусев ЕИ, редактор. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. Москва; 2014. С. 20-4. [Gusev EI, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu distonii* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of dystonia]. Moscow; 2014. P. 20-4].
16. Logroscino G, Livrea P, Anacletio D, et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Mar;74(3):348-50. doi: 10.1136/jnnp.74.3.348.
17. Charles PD, Adler CH, Stay M, et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol*. 2014 Jul;261(7):1309-19. doi: 10.1007/s00415-014-7343-6. Epub 2014 Apr 22.
18. Phukan J, Albanese A, Gasser T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1074-85. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70232-0. Epub 2011 Oct 24.
19. Voon V, Butler TR, Ekanayake V, et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2249-52. doi: 10.1002/mds.23250.
20. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016 Sep;30:7-12. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.004.
21. Ribot B, Aupy J, Vidailhet M, et al. Dystonia and dopamine: from phenomenology to pathophysiology. *Prog Neurobiol*. 2019 Nov;182:101678. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101678. Epub 2019 Aug 9.
22. Bedarf J, Kebir S, Michelis J, et al. Depression in blepharospasm: a question of facial feedback? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 14;13:1861-65. doi: 10.2147/NDT.S141066. eCollection 2017.
23. Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):576-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x. Epub 2009 Dec 18.
24. Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, et al. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev*. 2016 Apr;26:95-107. doi: 10.1016/j.smrv.2015.04.004. Epub 2015 May 9.
25. Paus S, Gross J, Moll-Muller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1835-40. doi: 10.1007/s00415-011-6029-6. Epub 2011 Apr 16.
26. Smit M, Kamphuis ASJ, Bartels AL, et al. Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in Cervical Dystonia Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Dec 5;4(4):517-523. doi: 10.1002/mdc3.12459. eCollection Jul-Aug 2017.
27. Shukla AW, Brown R, Heese K, et al. High rates of fatigue and sleep disturbances in dystonia. *Int J Neurosci*. 2016 Oct;126(10):928-35. doi: 10.3109/00207454.2015.1085035. Epub 2015 Aug 19.
28. Soeder A, Kluger BM, Okun MS, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol*. 2009 Jun;256(6):996-1001. doi: 10.1007/s00415-009-5060-3. Epub 2009 Mar 10.
29. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4):405-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.004. Epub 2014 Jan 15.
30. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.12.2019/25.04.2020/17.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дружинина О.А. <http://orcid.org: 0000-0002-5293-330X>;

Жукова Н.Г. <http://orcid.org: 0000-0001-6547-6622>;

Шперлинг Л.П. <http://orcid.org: 0000-0002-6799-7613>.

Новотный Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-2311-257X>

Опыт применения хондроитина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины

Шавловская О.А.¹, Романов И.Д.², Прокофьева Ю.С.^{3,4}

¹Научный отдел неврологии, Научно-технологический парк биомедицины и ²Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁴Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

Стандартное лечение боли в нижней части спины (БНЧС) включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель исследования — определить степень влияния инъекционного хондроитина сульфата (ХС) на выраженность болевого синдрома в составе комплексной терапии БНЧС.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с августа 2019 г. по февраль 2020 г. Под наблюдением находились 60 пациентов (23 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 36 до 66 лет (средний возраст 48,65±8,72 года) с неспецифической БНЧС. Пациенты были разделены на две равные группы. В основной группе (n=30) назначали НПВП (мелоксикам) 7,5 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней и ХС внутримышечно (в/м) через день по схеме: первые 3 инъекции (1-й, 3-й, 5-й день) — по 1 мл (100 мг), при хорошей переносимости с 4-й инъекции (7-й день) — по 2 мл (200 мг); в контрольной группе (n=30) — мелоксикам 7,5 мг 2 раза в день, курс — 7–10 дней. Динамику состояния пациентов оценивали исходно и через 10, 20, 50 дней терапии. Использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ) для определения выраженности боли (в покое, при ходьбе, при пальпации), шкалу функционального статуса Освестри (ШО). Оценивали нежелательные явления (НЯ).

Результаты и обсуждение. В основной группе снижение потребности в НПВП отмечено на 7-й день терапии, тогда как в контрольной группе режим дозирования не менялся на протяжении всего курса. Выраженность болевого синдрома по ЧРШ в основной группе снизилась на 89,8%, в контрольной — на 68,3%; по ШО в основной группе — на 95,5%, в контрольной — на 86,6% (p<0,05). Применение в/м инъекций ХС в комплексной терапии БНЧС повышает эффективность лечения, позволяет уменьшить дозу НПВП, улучшить функциональные возможности пациентов с болевым синдромом. Безопасность ХС подтверждена отсутствием НЯ на протяжении всего периода наблюдения.

Заключение. Исследование продемонстрировало, что применение в/м инъекций ХС в комплексной терапии БНЧС позволяет улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: болевой синдром; боль в нижней части спины; фасеточный сустав; фасеточный синдром; дорсалгия; хондроитина сульфат; мелоксикам.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@msmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Романов ИД, Прокофьева ЮС. Опыт применения хондроитина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-75-81

Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain

Shavlovskaya O.A.¹, Romanov I.D.², Prokofyeva Yu.S.^{3,4}

¹Research Department of Neurology, Biomedical Science and Technology Park and ²University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²⁰Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia;

⁴21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Standard treatment for lower back pain (LBP) includes the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Objective: to determine the magnitude of the effect of injectable chondroitin sulfate (CS) as part of combination therapy for LBP on the intensity of pain syndrome.

Patients and methods. The investigation was conducted in August 2019 to February 2020. A total of 60 patients (23 men and 37 women) aged 36 to 66 years (mean age, 48.65±8.72 years) with non-specific LBP were followed up. The patients were divided into two equal groups. A study group (n=30) took a NSAID (meloxicam) 7.5 mg twice daily for 7–10 days and intramuscular (i.m.) CS every other day in accordance with the scheme: the first three injections at a dose of 1 ml (100 mg) on days 1, 3, and 5; if this was well tolerable, a dose of 2 ml (200 mg) from the 4th injection (on day 7). A control group (n=30) used meloxicam 7.5 mg twice daily for 7–10 days. Changes in the patients' status were evaluated at baseline and 10, 20, and 50 days after therapy. The authors used a numerical rating scale (NRS) to

determine the intensity of pain (at rest, during walking, during palpation), as well as the Oswestry functional status scale (OFSS). Adverse events (AEs) were evaluated.

Results and discussion. In the study group, there was a decreased need for NSAIDs on day 7 of therapy, whereas in the control group, there were no dosage regimen changes through the treatment cycle. The intensity of pain syndrome according to the NRS decreased by 89.8% in the study group and by 68.3% in the control group; that according to OFSS reduced by 95.5% in the study group and by 86.6% in the control group ($p < 0.05$). The use of i.m. CS injections in the combination therapy of LBP increases the efficiency of treatment, can reduce the dose of NSAIDs and improve the functional capabilities of the patients with pain syndrome. The safety of CS was confirmed by the absence of AEs throughout the follow-up period.

Conclusion. The investigation has demonstrated that the use of i.m. CS injections in the combination therapy of LBP can improve treatment outcomes.

Keywords: pain syndrome; lower back pain; facet joint; facet syndrome; dorsalgia; chondroitin sulfate; meloxicam.

Contact: Olga Aleksandovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Romanov ID, Prokofyeva YuS. Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-75-81

Хроническая и рецидивирующая боль является глобальной проблемой здравоохранения и рассматривается как болезнь [1]. Одна из наиболее распространенных жалоб на приеме невролога – боль в спине [2]. Ежегодно в США среди взрослого населения боль в пояснице регистрируется в 10–30% случаев, ее распространенность достигает 65–80% [3].

Лечение неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС) проводят с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов [4, 5]. Медикаментозное лечение включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [6]. В ряде исследований продемонстрированы эффективность и безопасность хондропротекторов в терапии боли в спине, обусловленной остеоартритом (ОА) фасеточного сустава (ФС), который является одной из наиболее частых причин неспецифической БНЧС. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) относит хондропротекторы к отдельной группе – симптоматические препараты замедленного действия в терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA), они включены в российские и зарубежные руководства по лечению ОА и других дегенеративно-дистрофических заболеваний [7–9]. EULAR [10] и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) разработан алгоритм терапии ОА [11], в котором хондропротекторы составляют основу базового лечения. SYSADOA – это препараты со структурно-модифицирующими свойствами, среди которых наиболее известным является хондритина сульфат (ХС) [12].

Цель настоящего исследования – определение степени влияния инъекционного ХС в составе комплексной терапии на выраженность болевого синдрома у пациентов с неспецифической БНЧС.

Пациенты и методы. Исследование проведено с августа 2019 г. по февраль 2020 г. Под наблюдением находились 60 пациентов (23 мужчины, 37 женщин) в возрасте от 35 до 66 лет (средний возраст $48,65 \pm 8,72$ года) с неспецифической БНЧС. Исследование носило наблюдательный характер в условиях рутинной поликлинической практики.

Критерии включения в исследование: соответствие диагнозу БНЧС; возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании; данные нейровизуализации (компьютерная томография, КТ) поясничного отдела позвоночника, указывающие на дегенеративно-дистрофические изменения ФС; хроническая/острая боль в спине >4 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Критерии не включения: стойкий выраженный болевой синдром (>8 баллов по ЧРШ) неуточненной этиологии; злокачественное новообразование (в том числе клиновидный перелом позвонка по данным КТ) или миеломная болезнь; возраст старше 80 лет; неэффективность ранее проводимых консервативных методов лечения; показания для экстренного нейрохирургического вмешательства.

Пациенты ретроспективно были разделены на две группы в зависимости от стратегии терапии болевого синдрома. Основная группа включала 30 больных (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 36–66 лет (средний возраст $48,1 \pm 9,0$ лет), Контрольная группа состояла из 30 больных (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 38 до 66 лет (средний возраст $49,3 \pm 8,6$ года). Статистически значимых различий по возрасту между группами не получено. В основной группе проводилась комплексная терапия НПВП (мелоксикам) 7,5 мг 2 раза в день, курс – 7–10 дней и ХС¹ внутримышечно (в/м) через день №25 по схеме: первые 3 инъекции (1-й, 3-й, 5-й день) – по 1 мл (100 мг), при хорошей переносимости с 4-й инъекции (7-й день) – по 2 мл (200 мг). В контрольной группе назначали мелоксикам 7,5 мг 2 раза в день, курс – 7–10 дней. Длительность (7 дней и более) и кратность (2 раза в день) терапии мелоксикамом зависели от выраженности болевого синдрома. В обеих группах больным рекомендовали ежедневную ходьбу и индивидуальный комплекс физических упражнений.

Состояние пациентов оценивали в динамике: исходно, в 0-й день, затем на 10-й, 20-й и 50-й дни терапии. Использовали клинико-неврологический осмотр; КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника; 10-балльную ЧРШ для определения выраженности болевого синдрома (в покое, при ходьбе, пальпаторно); шкалу функционального статуса Освестри (ШО); регистрацию любых возможных НЯ. В конце лечения проводили субъективную оценку эффективности терапии пациентом и врачом по 5-балльной шкале.

¹Хондрогард (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью стандартного пакета SPSS v. 17. Использовали методы описательной статистики. Для анализа связи между количественными признаками применяли корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходная выраженность болевого синдрома по ЧШР, давность проявлений болевого синдрома, а также показатели функционального статуса по ШО приведены в табл. 1. Значимых различий между группами не получено.

У большинства больных имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Пациенты с ГБ ($n=24$; 40%) находились под наблюдением терапевта по месту жительства и постоянно принимали антагонисты кальция (амлодипин), сартаны (лозартан), ангиобиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, лизиноприл) без изменения дозы в период наблюдения. Пациентам с верифицированным диагнозом ГЭРБ ($n=3$; 5%) с целью профилактики НЯ в виде НПВП-гастропатии дополнительно назначали ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг/сут).

Клинические проявления, выявленные при опросе и осмотре больных, представлены в табл. 2.

У всех больных уже имелось заключение КТ-исследования, по данным которого выявлены дегенеративно-дистрофические изменения в ФС на уровне поясничного отдела позвоночника (табл. 3.).

Большинство пациентов ранее получали терапию (табл. 4), которая не дала стойкого эффекта.

Оценка динамики показателей проводилась исходно (0-й день), на 10-й, 20-й и 50-й дни терапии (табл. 5). В основной группе потребность в НПВП снизилась до 1 таблетки в сутки на 7-й день терапии в 56,7% ($n=17$) случаев, НПВП отменен на 10-й день терапии в 20% ($n=6$). В контрольной группе кратность приема НПВП снижена до 1 таблетки в сутки на 7-й день лечения в 16,7% ($n=5$) наблюдений.

К концу лечения установлено, что уменьшение боли $>50\%$ (в сред-

Таблица 1. *Исходные показатели в основной и контрольной группах*

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Мужчины/женщины	11/19	12/18
Возраст, годы, $M \pm m$	48,1 $\pm$ 9,0	49,3 $\pm$ 8,6
ЧШР, баллы, $M \pm m$:		
в покое	6,3 $\pm$ 1,5	6,2 $\pm$ 1,2
при ходьбе	4,9 $\pm$ 1,2	4,7 $\pm$ 1,3
пальпаторно	6,1 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 1,2
Давность рецидива БНЧС, n (%):		
<6 нед	7 (23,3)	5 (16,7)
6–12 нед	15 (50,0)	16 (53,3)
>12 нед	8 (26,7)	9 (30)
ШО, %, $M \pm m$	47,6 $\pm$ 12,1	46,9 $\pm$ 13,7

Таблица 2. *Клинические проявления у пациентов с неспецифической БНЧС*

Признак	Частота, n (%)
Боль в спине в утренние часы, сопровождающаяся кратковременной скованностью, длительностью до 1 ч	54 (90)
Нарастание боли к концу дня, особенно после нагрузки	40 (66,7)
Характер боли:	
ноющая	32 (53,3)
давящая	15 (25)
скручивающая	9 (15)
сжимающая	4 (6,7)
Иррадиация боли в бедро и ягодицу	6 (10)
Напряжение паравертебральных мышц и квадратной мышцы спины на стороне боли	53 (83,3)
Локальная болезненность над пораженным суставом	29 (48,3)
Сглаженность поясничного лордоза	6 (10)

Таблица 3. *Данные КТ-исследования поясничного отдела позвоночника*

Признак	Частота, n (%)
Уровень поражения поясничного отдела позвоночника:	
L _I –II	3 (5)
L _{II} –III	8 (13,3)
L _{IV} –V	26 (43,3)
L _V –S _I	23 (38,3)
Изменения в ФС:	
легкие дегенеративные нарушения (сужение суставной щели до 2 мм, небольшие остеофиты, незначительная гипертрофия суставного отростка)	32 (53,3)
умеренные дегенеративные нарушения (сужение суставной щели около 1 мм, умеренные остеофиты, единичные субхондральные эрозии)	28 (46,7)

Таблица 4. *Терапия, которую пациенты получали ранее, n (%)*

Предшествующая терапия	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Только НПВП	9 (30,0)	10 (33,3)
Только массаж	—	1 (3,3)
Только парацетамол	2 (6,7)	2 (6,7)
Комплексная терапия, включавшая НПВП, миорелаксанта, антидепрессанта, парацетамол, антиконвульсанта, лечебную гимнастику, физиотерапию, мануальную терапию (в разных сочетаниях)	14 (46,7)	12 (40,0)
Не получали лечения до начала настоящей терапии	5 (16,7)	5 (16,7)

Таблица 5. *Динамика средних показателей ЧРШ и ШО на фоне терапии (с указанием изменений по сравнению с исходными показателями), %*

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	0-й	10-й	20-й	50-й	0-й	10-й	20-й	50-й
ЧШР, баллы: в покое	6,3	4,7	3,9	1,1	6,2	5,1	4,1	2,1
		-25,4				-17,7		
			-38,1				-33,9	
				-82,5				-66,1
при ходьбе	4,9	3,7	2,9	0,5	4,7	3,9	3,1	1,5
		-24,5				-17,2		
			-40,8				-34,0	
				-89,8				-68,1
пальпаторно	6,1	4,5	3,7	1,5	6,0	4,9	3,8	1,9
		-26,2				-18,3		
			-39,3				-36,7	
				-75,4				-68,3
ШО, %	47,6	17,9	2,1	0	46,9	31,0	6,3	0
		-62,4				-33,9		
			-95,5				-86,6	

нем на 77,2%) в основной группе по ШО зарегистрировано в 95,5% (n=28) случаев ($p<0,05$), а в контрольной группе (в среднем на 86,6%; $p<0,05$) — в 86,7% (n=26).

НЯ в обеих группах не отмечено. Эффективность терапии в основной группе оценена врачом в 4,82 балла, пациентом — в 4,91 балла, в контрольной группе — в 4,75 и 4,69 балла соответственно.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность инъекционной формы ХС у пациентов с БНЧС. Позитивное действие препарата во многом могло быть связано с тем, что у включенных в наблюдательное исследование пациентов причиной БНЧС были ФС, что согласуется с данными других исследований [13].

Клиническая эффективность SYSADOA в лечении болевых синдромов показана в ряде исследований (табл. 6).

Международные и национальные рекомендации содержат неоднозначные данные о назначении ХС (табл. 7).

Это связано с широким распространением за рубежом биологически активных добавок, содержащих нестандартизированный ХС, эффект которых сомнителен.

Проведенные исследования [17, 24, 25] подтвердили сопоставимую с НПВП анальгетическую эффективность комбинированного применения ХС и глюкозамина в течение 6 мес. В России принято придерживаться рекомендаций EULAR, поскольку имеются неоспоримые доказательства клинического эффекта ХС, что отражено в метаанализе 2019 г. [26] и рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, одобренном Минздравом России в 2019 г. [27]. В исследованиях также было показано, что инъекционная форма ХС способствует снижению синтеза цитокинов [18].

Заключение. Применение в/м инъекций ХС в комплексной терапии БНЧС повышает эффективность лечения, позволяет уменьшить дозу НПВП [23, 24], улучшить функциональные возможности пациентов с болевым синдромом. Безопасность препарата подтверждена отсутствием НЯ на протяжении всего наблюдения.

Таблица 6. Анализ ранее проведенных клинических исследований, посвященных использованию инъекционной формы ХС

Источник	Характер исследования	Результаты
А.В. Игнатова, 2013 [14]	Наблюдательное КИ в амбулаторных условиях, пациенты с ОА ФС (n=32, 45–66 лет). Комбинированная терапия: в/м введение ХС + НПВП	Наступление эффекта ХС на 2-й–8-й неделе: купирование боли на 21-е сутки у 50% больных, на 30-е сутки – у 68,7%; в группе НПВП – у 24,9 и 30,7% соответственно
А.М. Лиля и соавт., 2017 [15]	Анализ фармакологического состава ХС и его фармацевтической субстанции	При в/м введении ХС зарегистрированы структурные изменения в межпозвоночном диске (по данным МРТ): в 67% случаев – уменьшение размеров грыжи на 0,5–2 мм и протрузии межпозвоночного диска на 1–2 мм, в 71% – увеличение высоты диска
Л.И. Алексеева и соавт., 2018 [16]	Открытое рандомизированное многоцентровое исследование, пациенты с ОА коленных суставов (n=150; 59,16±8,31 года): инъекционная форма ХС + НПВП	Быстрый эффект достигнут за счет внутрисуставного и в/м введения ХС, что позволило снизить дозу НПВП или отменить их. Отклонений лабораторных показателей и ЭКГ не наблюдалось
И.А. Золотовская и И.Л. Давыдкин, 2020 [18]	Сравнительное рандомизированное КИ, пациенты с БНЧС (n=231; 64,73±5,96 года): оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности ХС	На фоне комбинированной терапии (в/м инъекции ХС + НПВП) через 10 дней отмечено снижение дозы НПВП и уровня цитокинов (p<0,05). Между 10-м и 60-м днем выявлено дальнейшее снижение уровня цитокинов (p<0,05) по сравнению с группой НПВП

Примечание. КИ – клиническое исследование; ЭКГ – электрокардиограмма; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 7. Рекомендации международных и национальных обществ по лечению ОА и назначению хондропротекторов

Метод	American College of Rheumatology (ACR) [19]	EULAR [20]	Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [21]	ESCEO [22]	Ассоциация ревматологов России [23]
ХС/ГС	Не рекомендовано использовать	Отнесли ХП к симптоматическим препаратам медленного действия, рекомендации по назначению отсутствуют	Комментарии отсутствуют	Рекомендованы для комплексной терапии (сильная рекомендация, включены в базисную терапию)	Рекомендованы для уменьшения боли и улучшения функции сустава – самая высокая степень доказательности (1А) и наивысший уровень рекомендаций (А)

Примечание. ГС – глюкозамина сульфат.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Unrelieved pain is a major global healthcare problem. <http://www.efic.org/eap.htm>
- 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.
- Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low back pain, a comprehensive review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1.
- 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 N.N., Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (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]
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16]
- Живолупов СА, Литвиненко ИВ, Самарцев ИН и др. Лекарственная терапия хронических скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адьювантных анальгетиков и перспектива ее реализации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):105–111. [Zhilovupov 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-105-111]
- Bjorland JM, Klovning A, Ljunggren AE, Stordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomized

- placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb; 11(2):125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013. Epub 2006 May 8.
8. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. Русский медицинский журнал. 2019;(4):2-6.
- [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
9. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
10. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec; 44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
11. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3): 4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277.
12. Хондроитин сульфат. Инструкция по применению лекарственного препарата. [Chondroitin sulfate. Instructions for use of the drug]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm
13. Наумов АВ, Ткачева ОН, Ховасова НО. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. Русский медицинский журнал. 2018;2(5):35-42.
- [Naumov AV, Tkacheva ON, Khovasova NO. Exacerbations of chronic back pain in comorbid patients: long-term therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;2(5):35-42. (In Russ.)].
14. Игнатова АВ. Опыт применения препарата Хондрогард в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. Русский медицинский журнал. 2013;21(10):524-6.
- [Ignatova AV. Experience of using the drug Chondrogard as a part of medical-drug blockades in the treatment of facet syndrome and dysfunction of the sacroiliac joint in outpatient settings. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013; 21(10):524-6. (In Russ.)].
15. Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88-97.
- [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3): 88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
16. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеярова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутри-суставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44-9.
- [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondrogard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2): 44-49. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-44-49
17. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО, Прокофьева ЮС. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. Русский медицинский журнал. 2018;26(4-2):47-54.
- [Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, Prokofieva YuS. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ*. 2018;26(4-2):47-54. (In Russ.)].
18. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антиреорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):65-71.
- [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antireorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(4):65-71. (In Russ.)].
19. Kolanski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
20. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019; 11(II):48-52.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkii meditsinskii zhurnal*. *Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-52. (In Russ.)].
21. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11): 1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
22. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013.
- [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia». 2013.] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
24. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1: S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016. Epub 2010 Apr 27.
25. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
26. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
27. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ:KI/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом».
- [Identification number of the Protocol KI of the Ministry of health of the Russian Federation:KI/1216-1 «Double-blind placebo-controlled randomized study of the effectiveness and safety of the drug Chondrogard®, solution for intramuscular administration of 100 mg/ml (JSC «FarmFirma «Sotex», Russia) in patients with gonarthrosis.»] <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.04.2020/26.05.2020/28.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>
Романов И.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0756-7961>
Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19

Бойко А.Н.^{1,2}, Шамалов Н.А.^{1,2}, Бойко О.В.^{1,2}, Аринина Е.Е.², Лянг О.В.², Дубченко Е.А.², Иванов А.В.³, Кубатиев А.А.³
¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва;
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
³Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV).

Цель исследования — оценка результатов пилотного анализа эффективности использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19 с пневмонией или острой респираторной вирусной инфекцией.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 больных с острой стадией COVID-19-инфекции. У всех больных диагноз коронавирусной инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Препарат Ангиовит получали 25 пациентов со средней тяжестью инфекции (женщин 13; 52%), средний возраст — 39,4 года, которые поступили в среднем на 3-й день заболевания (основная группа). Группу сравнения составили 25 пациентов, не отличавшихся по полу, возрасту и особенностям клинических проявлений инфекции COVID-19 на момент поступления, которым назначали только базовую терапию.

Результаты и обсуждение. Добавление к базовой терапии препарата Ангиовит способствовало уменьшению периода лихорадки в среднем с 5,88 до 4,12 дня ($p < 0,05$), а также более ранней выписке пациентов из стационара с улучшением (на 13-й день по сравнению с 16,8 дня в группе сравнения; $p < 0,05$); значимо и быстрее нормализовались уровни СРБ, D-димера и гомоцистеина.

Заключение. Как показало пилотное исследование, использование Ангиовита к комплексной терапии при инфекции COVID-19 уменьшает клинико-лабораторные проявления воспаления и гиперкоагуляции, что может быть связано в том числе с действием фолиевой кислоты.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; Ангиовит; фолиевая кислота.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Шамалов НА, Бойко ОВ и др. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86

The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection

Boyko A.N.^{1,2}, Shamalov N.A.^{1,2}, Boyko O.V.^{1,2}, Arinina E.E.², Lyang O.V.², Dubchenko E.A.², Ivanov A.V.³, Kubatiev A.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow; ³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

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

³8; Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

On March 11, 2020, the WHO announced the COVID-19 outbreak a pandemic. The disease was established to be caused by a new single-stranded RNA virus (ss-RNA, 29903 bp) that belongs to a group of coronaviruses (CoV).

Objective: to assess the results of a pilot analysis of the efficiency of using Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 with pneumonia or acute respiratory viral infection.

Patients and methods. The study enrolled 50 patients with acute COVID-19. In all the patients, the diagnosis of coronavirus infection was confirmed by polymerase chain reaction. Angiovit was used in 25 patients (13 (52%) women) (mean age, 39.4 years) with moderate infection who had been admitted on an average of disease day 3 (a study group). A comparison group consisted of 25 patients whose gender, age, and clinical features of COVID-19 did not differ at the time of admission; they were prescribed only mainstay therapy.

Results and discussion. Adding Angiovit to the mainstay therapy contributed to an average reduction in the fever period from 5.88 to 4.12 days ($p < 0.05$) and to the earlier hospital discharge of patients with an improvement (on day 13 versus on day 16.8 days in the comparison group; $p < 0.05$); Normalization of CRP, D-dimer, and homocysteine levels occurred considerably and faster.

Conclusion. The pilot study has shown that the use of Angiovit in the combination therapy of COVID-19 reduces the clinical and laboratory manifestations of inflammation and hypercoagulation, which may also be associated with the action of folic acid.

Keywords: COVID-19; treatment; Angiitis; folic acid.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Shamalov NA, Boyko OV, et al. The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):82–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86

Новый коронавирус был выделен и идентифицирован в 2019 г. в Ухане, Китай. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии этого заболевания [1]. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV). Новый коронавирус был обозначен как SARS-CoV2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [2], а вызываемое им заболевание названо COVID-19 – coronavirus disease-2019. По данным ВОЗ, на начало июня 2020 г. в мире было уже более 7 млн подтвержденных случаев заболевания, в том числе более 400 тыс. с летальным исходом. Для проникновения в клетки вирус SARS-CoV2, как и SARS-CoV, экспрессирует рецептор для ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2. У человека АПФ2 экспрессируется большинством органов и тканей, наиболее уязвимыми к новой коронавирусной инфекции являются легкие и нижние отделы дыхательных путей, сердце, почки, кишечник, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло) и ЦНС [3].

Биохимическими маркерами активной инфекции и неблагоприятного прогноза инфекции служат повышение уровня СРБ, D-димера (ДД) и гомоцистеина. Опубликованно динамическое наблюдение за пациентами с COVID-19 для оценки прогностической значимости различных показателей компьютерной томографии (КТ), характеризующих поражение легких. Средний возраст 273 пациентов COVID-19, поступивших с прогрессированием КТ-изменений, был выше, чем у пациентов без такого прогрессирования ($p=0,006$). Уровень лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов

и кислотного гликопротеина был снижен у пациентов с прогрессированием по данным визуализации (все $p<0,05$), а моноцитов увеличен ($p=0,025$). Содержание гомоцистеина и СРБ было статистически значимо выше у пациентов с прогрессированием заболевания ($p<0,05$). Логистические модели показали, что в 1-ю неделю после инфицирования COVID-19 возраст, уровень гомоцистеина и период от начала инфекции до поступления пациентов в стационар являлись независимыми факторами для прогнозирования прогрессирования изменений в легких по данным КТ [4, 5].

Пока не существует лекарственного средства или вакцины против коронавируса человека и животных. Ингибирование фермента гидролазы 3CL обеспечивает перспективный терапевтический принцип для разработки методов лечения CoViD-19. Как известно, 3clpro (Mpro) участвует в противодействии врожденному иммунному ответу хозяина. В экспериментальном исследовании с использованием молекулярного докинга Autodock был показан ингибирующий эффект некоторых природных соединений против основного фермента вируса – гидролазы 3CL. Выявлено три агента-кандидата, которые ингибируют основную протеазу коронавируса: хиспидин, лепидин Е и фолиевая кислота [6]. Фолиевая кислота является естественным фактором, уменьшающим выраженность гомоцистеинемии

Отечественным препаратом, содержащим адекватную дозу фолиевой кислоты, является Ангиовит (производство АО «Алтайвитамины»). Ангиовит – комплексный препарат, в состав которого входят витамины группы В и фолиевая кислота (пиридоксина гидрохлорид 4 мг, фолиевая кислота

5 мг, цианокобаламин 6 мкг). Препарат способен активировать в организме ключевые ферменты транссульфации и реметилирования метионина – метилентетрагидрофолатредуктазу и цистатион-В-синтазу, в результате чего происходит ускорение обмена метионина и снижение в крови концентрации гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия является важным фактором риска развития атеросклероза и артериального тромбоза, а также инфаркта миокарда, ишемического инсульта мозга, диабетической ангиопатии. Возникновению гипергомоцистеинемии способствует дефицит в организме фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ [7].

Цель настоящего пилотного исследования – оценка влияния Ангиовита в составе комплексной терапии острой стадии инфекции COVID-19, проявляющейся пневмонией или острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) с лихорадкой.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 больных с острой стадией COVID-19-инфекции. У всех больных диагноз коронавирусной инфекции подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Ангиовит получали 25 пациентов со средней

Таблица 1. *Базовые показатели у пациентов двух групп на день поступления в стационар (средние значения)*

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
Женщины, n (%)	13 (52)	15 (60)
Возраст, годы	39,8	40,3
Первичное обследование, день болезни	2,92	3,28
Выраженность КТ-изменений в легких при поступлении, баллы	1,12	1,21
Степень ДН при поступлении, баллы	0,68	0,78
Число пациентов с доминирующим синдромом, n:		
пневмония	18	19
ОРВИ	7	6

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2. *Динамика клинических показателей в двух группах во время лечения в стационаре (средние значения)*

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
Длительность лихорадки, дни	4,12*	5,88
Срок пребывания в стационаре, дни	13,0*	16,8
Получали эноксапарин, n	18	17
Получали ангиовит, n	25	0

* $p<0,05$ при сравнении показателей в основной группе и группе сравнения.

степенью тяжести инфекции (женщин 13; 52%), средний возраст — 39,4 года, которые поступили в среднем на 3-й день заболевания. По методу случайной рандомизации к ним были подобраны 25 пациентов группы сравнения, не отличавшихся по полу, возрасту и особенностям клинического проявления COVID-19-инфекции, но поступившие чуть позже — на 3,3 день болезни.

В табл. 1 приведены демографические показатели пациентов основной группы и группы сравнения. Показатели базовых КТ-изменений по 5-балльной шкале выраженности (от 0 до 4 баллов) и степени дыхательной недостаточности (ДН) по 4-балльной шкале выраженности (от 0 до 3 баллов) значимо не различались в двух группах. Распределение по доминирующему синдрому (пневмония или ОРВИ) оказалось также практически равнозначным в группах, но в целом все показатели тяжести были незначительно выше в группе сравнения, чем в основной группе. Больные основной группы получали Ангиовит в дозе 3 таблетки в день на протяжении не менее 10 дней в дополнение к стандартной терапии, в том числе включавшей эноксапарин; ни одному из 50 пациентов не назначали глюкокортикоиды.

Исследование лабораторных показателей (СРБ, ДД, международное нормализованное отношение — МНО, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ) и клинический анализ крови, включавший определение форменных элементов, гемоглобина, гематокрита, субпопуляций лейкоцитов, проводили на биохимическом анализаторе Салфир-500, иммунохимическом анализаторе Immulite-2000, коагулометре СА-660, гематологическом анализаторе МЕК-7300. Уровень гомоцистеина в крови определяли методом иммуноферментного анализа у 10 больных (по 5 из каждой группы), отобранных методом простой рандомизации.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel. Статистическое сравнение результатов исследования осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий Манна–Уитни), который применяется для оценки различий между двумя малыми выборками по уровню количественно измеряемого признака.

Результаты. Динамика клинических показателей на фоне лечения представлена в табл. 2. Больные получали Ангиовит в дополнение к базовой терапии, согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 [8]. При приеме Ангиовита отмечено значимое уменьшение длительности лихорадочного периода (4,12 дня по сравнению с 5,88 дня без Ан-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в двух группах во время лечения в стационаре (средние значения)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
СРБ, мг/л: при поступлении, через 10 дней	16,8 6,1*, **	23,1 12,6*
ДД, нг/мл: при поступлении через 5 дней через 10 дней	374,3 235,7*, ** 209,7*, **	401,1 354,3 284,2*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л: при поступлении через 10 дней	5,01 5,78	4,86 5,69
Лимфоциты, %: при поступлении через 10 дней	35,1 34,2	29,5 32,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л: при поступлении через 10 дней	185,1 231,4	196,2 247,4
МНО, ед: при поступлении через 10 дней	1,09 1,01	0,98 1,01
АЧТВ, с: при поступлении через 10 дней	30,5 30,8	28,9 29,6
Гомоцистеин, мкмоль/л: при поступлении через 10 дней	21,5 (n=5) 10,5*, ** (n=5)	22,6 (n=5) 17,8 (n=5)

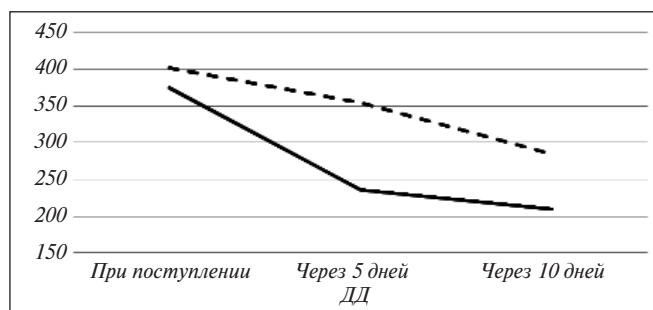
*p<0,05 при сравнении с показателями при поступлении; **p<0,05 при сравнении с показателями в группе сравнения.

гиовита), пациенты значимо меньше дней провели в стационаре — длительность госпитализации составила 13,0 и 16,8 дней соответственно.

На фоне лечения лабораторные показатели стабилизировались и приближались к референсным значениям (табл. 3). В обеих группах отмечено уменьшение уровня СРБ и ДД в крови, повышение содержания лейкоцитов и лимфоцитов. У пациентов, получавших Ангиовит, наблюдалось более значимое снижение уровня СРБ и ДД, причем показатели ДД контролировали 3 раза, и его снижение произошло уже на 5-й день лечения.

На рисунке показана динамика уровня ДД на фоне терапии Ангиовитом и без таковой. В группе, получавшей Ангиовит, статистически значимое снижение уровня ДД наблюдалось уже на 5-й день лечения, а в группе сравнения — только на 10-й день. Статистически значимой динамики других показателей в этой выборке не получено. Только в основной группе при добавлении Ангиовита зафиксировано значимое снижение уровня гомоцистеина на 10-й день.

Обсуждение. Одним из важных факторов развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) при различных состояниях считается увеличение содержания в плазме крови гомоцистеина — серосодержащей кислоты, являющейся продуктом метаболизма метионина. Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя основными путями: транссульфурированием в цистеин и реметилированием в метионин. Ключевыми ферментами для обеспечения этих метаболических путей



Динамика среднего уровня ДД в крови в группе пациентов, получавших Ангиовит (сплошная линия) в дополнение к базовой терапии, и в группе сравнения, в которой применяли только базовое лечение (пунктирная линия)

служат соответственно цистатионин-β-синтетаза и метилентетрагидрофолат редуктаза. Метаболизм гомоцистеина в значительной степени определяется содержанием фолиевой кислоты, витамина В₁₂, витамина В₆ (являющегося коферментом в реакции деметилирования гомоцистеина), которые выступают в качестве кофакторов реметилирования [9].

В настоящее время показано наличие нескольких основных механизмов негативного влияния гомоцистеина при ЭД [10]. Гомоцистеин, в отличие от других аминотиолов (цистеина, глутатиона, N-ацетилцистеина), вызывает окислительный стресс посредством различных механизмов (прямого и опосредованного), роль которых пока недостаточно исследована. Это, в свою очередь, приводит к развитию ЭД и формированию протромбогенного состояния. В клетках небольшая часть гомоцистеина превращается в тиолактонную форму, которая легко проникает через мембраны и обладает высокой биологической активностью. Так, показано, что тиолактон гомоцистеина ингибирует Na⁺/K⁺-АТФазу [11] и лизилоксидазу [12], однако пока роль этих механизмов в развитии ЭД неясна. При повышении внутриклеточной концентрации гомоцистеина реакция разложения его предшественника – S-аденозилгомоцистеина (S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH) тормозится. Избы-

ток SAH ингибирует реакции трансметилирования белков, ДНК и других субстратов, что ведет к множественным изменениям экспрессии генов. Гипометилирование, в свою очередь, тормозит экспрессию цистатион-γ-лиазы – фермента пути транссульфурации, который участвует в удалении избытка гомоцистеина и синтезе вазодилатора H₂S [13, 14]. На сегодняшний день считается, что гипометилирование играет ключевую роль в гомоцистеин-опосредованной ЭД. Кроме того, гомоцистеин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [15, 16].

Учитывая, что в патогенезе сосудистых осложнений инфекции COVID-19 важную роль играет дисрегуляция ангиотензиновой системы [17], снижение уровня гомоцистеина может оказать положительный эффект, поскольку имеются данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи гомоцистеина с активностью ангиотензина II. Во-первых, были показаны возможность прямой активации рецепторов ангиотензина (AT1R) гомоцистеином и важная роль этого механизма в ремоделировании сосудов на модели гипергомоцистеинемии у мышей [18]. Позднее прямая активация (орто- и аллостерическая) AT1R при связывании с гомоцистеином была подтверждена методом молекулярной динамики и *in vitro* [19]. Во-вторых, на экспериментальной модели гипергомоцистеинемии у крыс установлено, что применение фолиевой кислоты снижало как уровень гомоцистеина, так и его гипертензивный эффект. На этой модели было также выявлено, что гомоцистеин вызывал гиперэкспрессию АПФ1, а также AT1R и что эти эффекты тоже устранялись фолиевой кислотой [20].

Заключение. Наше первое пилотное исследование показало, что Ангиовит с содержащейся в нем фолиевой кислотой в составе комплексной терапии статистически значимо снижает уровень гипергомоцистеинемии в острый период заболевания COVID-19 и способствует нормализации клинико-лабораторных показателей, в частности, ускоряя нормализацию уровня ДД. Дальнейшие исследования на большем числе больных необходимы для определения места этого препарата в лечении и профилактике COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
3. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12.
4. Liu F, Zhang Q, Huang C, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020 Apr 27;10(12):5613-22. doi: 10.7150/thno.45985. eCollection 2020.
5. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 10;12(7):6037-48. doi: 10.18632/aging.102999. Epub 2020 Apr 10.
6. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoVpro), molecular docking and SAR study. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2020 Apr 21. doi: 10.2174/1573409916666200422075440. Online ahead of print.
7. Дубченко ЕА, Иванов АВ, Бойко АН и др. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019;119(11):127-32. [Dubchenko EA, Ivanov AV, Boiko AN, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(11):127-32. (In Russ.)].
8. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
9. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. Springer Verlag France; 2002. 217 p.
10. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004 Sep;71(9):729-34. doi: 10.3949/ccjm.71.9.729.
11. Rasic-Markovic A, Stanojlovic O, Hrnac D, et al. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration. *Mol Cell Biochem*. 2009 Jul;327(1-2):39-45. doi: 10.1007/s11010-009-0040-6. Epub 2009 Feb 18.
12. Raposo B, Rodriguez C, Martinez-Gonzalez J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and down-regulate LOX expression in vascular endothelial

- cells. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.06.015.
13. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochem Biophys*. 2010 Jul; 57(2-3):49-58. doi: 10.1007/s12013-010-9079-y.
14. Li JJ, Li Q, Du HP, et al. Homocysteine Triggers Inflammatory Responses in Macrophages through Inhibiting CSE-H2S Signaling via DNA Hypermethylation of CSE Promoter. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 3;16(6):12560-77. doi: 10.3390/ijms160612560.
15. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 31;10:350. doi: 10.3389/fnagi.2018.00350. eCollection 2018.
16. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):231. doi: 10.3390/ijms20010231.
17. Henry BM, Vekse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug; 507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027. Epub 2020 Apr 26.
18. Yao D, Sun NL. Hyperhomocysteinemia accelerates collagen accumulation in the adventitia of balloon-injured rat carotid arteries via angiotensin II type 1 receptor. *Int J Mol Sci*. 2014 Oct 27;15(11):19487-98. doi: 10.3390/ijms151119487.
19. Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun*. 2018 Jan 2;9(1):11. doi: 10.1038/s41467-017-02401-7.
20. Shi L, Liu XY, Huang ZG, et al. Endogenous hydrogen sulfide and ERK1/2-STAT3 signaling pathway may participate in the association between homocysteine and hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2019 Nov;16(11):822-834. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.11.007.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2020/15.06.2020/16.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Арина Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-6431-037X>

Лянг О.В. <https://orcid.org/0000-0002-1177-8913>

Дубченко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>

Иванов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2424-6115>

Кубатиев А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>

Анти-МОГ-ассоциированный миелит

Исайкин А.И., Воскресенская О.Н., Кузьмина Т.И., Ермилова Е.В., Стежко О.В.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что демиелинизирующее заболевание с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ) является самостоятельной нозологической единицей. Представлено клиническое наблюдение анти-МОГ-ассоциированного миелита на уровне C1–T₈. Дифференциальная диагностика проводилась с рассеянным склерозом, оптикомиелитом Девика и идиопатическим поперечным миелитом. Обсуждаются клинические, патоморфологические и диагностические особенности анти-МОГ-ассоциированного миелита. Представлены новые диагностические критерии заболеваний, относящихся к заболеваниям спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), а также «красные флаги», при отсутствии которых может быть установлен диагноз ЗСОНМ как диагноз исключения.

Ключевые слова: анти-МОГ-ассоциированный миелит; анти-МОГ-антитела; антитела к аквапорину-4; поперечный миелит; рассеянный склероз; оптикомиелит Девика; заболевания спектра оптиконевромиелита.

Контакты: Алексей Иванович Исайкин; alexisa68@mail.ru

Для ссылки: Исайкин АИ, Воскресенская ОН, Кузьмина ТИ и др. Анти-МОГ-ассоциированный миелит. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-87-92

Anti-MOG associated myelitis

Isaykin A.I., Voskresenskaya O.N., Kuzminova T.I., Ermilova E.V., Stezhko O.V.

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

There is now increasing evidence that demyelinating disease with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) antibodies is an independent nosological unit. The paper describes a clinical case of anti-MOG associated myelitis at the C1–T₈ level. Differential diagnosis was made between multiple sclerosis, Devic's myelitis optica, and idiopathic transverse myelitis. The clinical, morphopathological, and diagnostic features of anti-MOG associated myelitis are discussed. There are new diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD), as well as red flags, in the absence of which the diagnosis of NMOSD can be established as a diagnosis of exclusion.

Key words: anti-MOG associated myelitis; anti-MOG antibodies; anti-aquaporin-4 antibodies; transverse myelitis; multiple sclerosis; Devic's myelitis optica; neuromyelitis optica spectrum diseases.

Contact: Alexei Ivanovich Isaykin; alexisa68@mail.ru

For reference: Isaykin AI, Voskresenskaya ON, Kuzminova TI, et al. Anti-MOG associated myelitis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):87–92. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-87-92

В 2007 г. был предложен термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ, neuromyelitis optica spectrum disorders) для обозначения демиелинизирующих заболеваний ЦНС, при которых преимущественно поражаются зрительные нервы и/или спинной мозг, а в сыворотке крови обнаруживаются антитела к аквапорину-4 (AQP-4) — высокоспецифические аутоантитела к белку водных каналов [1]. Клиническая картина ЗСОНМ может напоминать таковую рассеянного склероза (РС), но есть и различия, касающиеся течения и прогноза, лечебная тактика при этих заболеваниях также имеет свои особенности.

В 1870 г. Т. Albutto впервые описал случай одновременного острого поражения спинного мозга и зрительного нерва. В 1894 г. Е. Devic и F. Gault предприняли попытку выделить оптикомиелит в отдельную нозологическую форму [2]. Однако до открытия в 2004 г. V. Lennon и соавт. специфических для оптиконевромиелита антител к AQP-4 (NMO-IgG, AQP-4) заболевание считали одной из форм злокачественно протекающего РС [3]. AQP-4 обнаруживается во всей ЦНС,

но в основном в зрительных нервах и спинном мозге, что объясняет непосредственную роль AQP-4 в формировании клинической картины оптиконевромиелита. Доказательством участия антител к AQP-4 в патогенезе ЗСОНМ служат почти абсолютная специфичность и корреляция с активностью заболевания, более высоким числом рецидивов и более тяжелым течением по сравнению с таковыми у серонегативных пациентов [3].

У части пациентов с клинической картиной оптиконевромиелита при отсутствии антител к AQP-4 выявляются антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ) [3], который является компонентом миелина, вырабатываемого олигодендроцитами в ЦНС. По данным группы исследователей, анти-МОГ находят у 21% пациентов с отрицательным анализом на антитела к AQP-4 [4]. Анти-МОГ отсутствовали у всех пациентов, серопозитивных по антителам к AQP-4, и у больных РС [5]. Для оптиконевромиелита с анти-МОГ характерны преобладание мужчин, монофазное течение, при котором зрительные нервы

поражаются в большей степени, чем спинной мозг, более каудальное расположение очагов в спинном мозге и лучшее восстановление [6]. У детей заболевание чаще всего проявляется в виде острого рассеянного энцефаломиелита [7], тогда как неврит зрительного нерва, обычно с двусторонним вовлечением, преобладает у взрослых [7]. Хотя роль антител к AQP-4 в патофизиологии ЗСОНМ была установлена в большом числе клинических и экспериментальных исследований, механизмы, лежащие в основе разнотипа демиелинизирующих фенотипов анти-МОГ-заболеваний, еще предстоит выяснить. В отечественной литературе описаны лишь единичные случаи анти-МОГ-заболеваний [8].

В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (КНБ) мы наблюдали пациента с анти-МОГ-ассоциированным миелитом.

Пациент М., 26 лет, поступил в КНБ 21.06.2018 г. с жалобами на нарушение чувствительности по типу гиперестезии в ногах и подмышечных областях с обеих сторон, недержание мочи, повышенное потоотделение.

Считает себя больным с 09.06, когда после перенесенного простудного заболевания, сопровождавшегося субфебрильной температурой, впервые отметил простреливающую боль в шейном отделе позвоночника, затем неприятные ощущения при прикосновении к коже верхних конечностей, голеней с двух сторон, которые в течение следующих суток распространились на область бедер. Через сутки появилось нарушение мочеиспускания по типу недержания мочи. Обратился к урологу, терапевту — объективной урологической, терапевтической патологии, объясняющей симптоматику, не выявлено. Консультирован неврологом, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга. 16.06 выполнена МРТ головного мозга — патологических изменений не обнаружено, а также МРТ шейного отдела позвоночника — определялись диффузные сливные участки поражения в спинном мозге на уровне шейного отдела, без четких границ и объемного эффекта, размером до 1,7х0,5 см, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника.

Анамнез жизни: научный сотрудник, не женат, детей нет. Хронические и перенесенные заболевания: детские инфекции. Операции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек нет. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

В соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, 72 в минуту.

Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контакту доступен, в месте, времени и собственной личности ориентирован правильно. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Сила во всех группах мышц достаточная — 5 баллов. Нарушений мышечного тонуса, гипотрофии в конечностях нет. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Пато-



Рис. 1. МРТ спинного мозга в T2-взвешенном изображении (а, б): изменения воспалительного характера на уровне С1—Тх

логических кистевых рефлексов нет. Расстройства поверхностной чувствительности: дизестезия, холодовая и тактильная аллодиния, холодовая анестезия по проводниковому типу с уровня Тiv. Снижение вибрационной чувствительности на уровне больших пальцев стоп до 6 из 10 баллов. Координаторные пробы в конечностях выполняет удовлетворительно. Походка не изменена, в пробе Ромберга устойчив. Императивные позывы на мочеиспускание. Инвалидизация по Expanded Disability Status Scale (EDSS) — 3,5 балла.

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма — в пределах нормы, анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В, С отрицательные.

При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии патологии не выявлено.

МРТ шейно-грудного отдела позвоночника, головного мозга с контрастным усилением: изменения в спинном мозге на уровне С1—Тх, вероятнее всего, воспалительного характера (рис. 1, а, б), после введения контрастного вещества видно его накопление на уровне Сii (рис. 2). Патологического накопления контрастного вещества в головном мозге не определялось (рис. 3).

Консультация офтальмолога: острота зрения на оба глаза — 1,0. Движения глазных яблок не ограничены. Ништазма нет. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачки одинаковой величины, фотореакция живая. Хрусталик прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие; ход и калибр сосудов без особенностей.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, прозрачная, белок — 0,65⁰/₁₀₀, глюкоза — 47 мг%, цитоз — 74 кл. в 1 мм³ (223/3), лимфоциты — 66%, нейтрофилы — 34%. Повтор-



Рис. 2. МРТ спинного мозга в T1-взвешенном изображении: накопление контрастного вещества на уровне Сii

ное исследование ЦСЖ через 7 дней: бесцветная, прозрачная, белок — 0,19 ‰, глюкоза — 56 мг%, цитоз — 42 кл. в 1 мм³ (106/3), лимфоциты — 90%, нейтрофилы — 8%, макрофаги — 2%.

При анализе ЦСЖ и сыворотки крови на наличие олигоклональных антител был выявлен 1-й тип синтеза, не характерный для РС. При исследовании сыворотки крови на антитела к AQP-4 получен отрицательный результат, что не соответствует оптикомиелиту Девика.

Для исключения заболеваний соединительной ткани проведены иммунологические исследования сыворотки крови на антитела к протеиназе 3 (сANCA), миелопероксидазе (pANCA), двуспиральной ДНК, на антиядерные антитела (антинуклеарный фактор) — изменений не найдено.

С целью исключения инфекционного поражения были выполнены исследования: на антитела к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови (отрицательно), антитела к микобактериям туберкулеза в ЦСЖ методом иммуноферментного анализа (ИФА, отрицательно), исследование ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции на вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 4-го типа, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* B, *Cryptococcus neoformans*, грибы рода *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Borrelia* spp., *Brucella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* (отрицательно).

Учитывая острое развитие заболевания у пациента молодого возраста после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, наличие клинической симптоматики, соответствующей поражению спинного мозга на уровне С1–Тх, очагового поражения демиелинизирующего характера в спинном мозге на указанном уровне по данным МРТ, отсутствие в сыворотке крови и ЦСЖ олигоклональных антител, антител к AQP-4, был установлен клинический диагноз: ЗСОНМ. Ост-

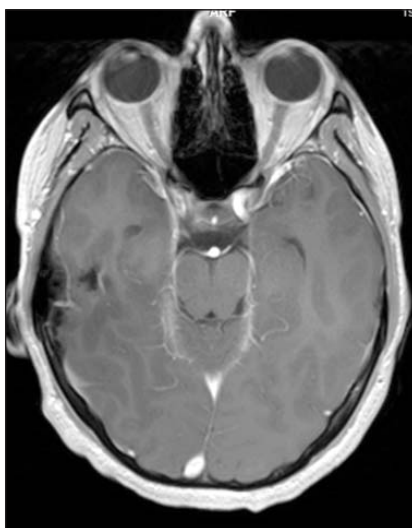


Рис. 3. МРТ головного мозга в Т2-взвешенном изображении: признаков очаговых изменений не обнаружено

рый поперечный миелит на уровне С1–Тх. Пациенту была назначена пульс-терапия с внутривенным введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 5 дней. Отмечено быстрое и значительное улучшение в виде регресса вегетативной симптоматики, почти полного восстановления функции тазовых органов и чувствительности, за исключением снижения холодовой чувствительности в стопах. Инвалидизация по EDSS — 1,5 балла.

В ноябре 2018 г. — повторная МРТ шейно-грудного отдела позвоночника, при которой изменений не найдено (рис. 4, а, б).

В декабре 2018 г. на базе Научного центра неврологии пациент выполнил тест на анти-МОГ методом ИФА, при котором выявлен повышенный титр антител — 41,0 пг/мл (норма 0–15,0 пг/мл).

В связи с жалобами на сохраняющиеся легкие расстройства в виде учащенного мочеиспускания, снижения холодовой чувствительности в стопах, периодически возникающей задержки стула, нарушения эякуляции, аноргазмии в январе 2019 г. повторно поступил в КНБ. В неврологическом статусе выявлены нарушения чувствительности: холодовая аллодиния в голенях, стопах, снижение вибрационной чувствительности в стопах до 6 баллов. Учащение мочеиспускания, задержка стула. Инвалидизация по EDSS — 1,5 балла.

На основании имеющихся данных установлен клинический диагноз: анти-МОГ-ассоциированный миелит на уровне С1–Тх. На фоне повторной пульс-терапии с внутривенным введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней отмечена положительная динамика в виде восстановления чувствительности в ногах, улучшения функции тазовых органов. Инвалидизация по EDSS — 1 балл.

На начало 2020 г. состояние пациента остается стабильным, очаговая неврологическая симптоматика не нарастает. В неврологическом статусе сохраняются легкие нарушения функции тазовых органов в виде учащенного мочеиспускания. Инвалидизация по EDSS — 1 балл.

Обсуждение

В представленном клиническом случае имелся поперечно-продольный миелит: поражение боковых канатиков и боковых рогов спинного мозга на уровне С1–Тх, клинически проявляющееся неполным или полным вовлечением поперечника спинного мозга. У больного не подтвердилась компрессионная миелопатия по данным МРТ спинного мозга с контрастным усилением. При исследовании ЦСЖ выявлен лимфоцитарный плеоцитоз, при проведении МРТ — очаг демиелинизирующего характера, накапливающий контрастное вещество, что указывало на воспалительный характер заболевания. После лабораторного обследования были исключены инфекционные и системные заболевания. При анализе ЦСЖ и сыворотки крови был выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител, что позволило отвергнуть диагноз РС. Кроме того, для РС нехарактерно распространение очагов в спинном мозге более чем на три сегмента. Диагноз оптикоми-



Рис. 4. МРТ спинного мозга на шейном и грудном уровнях в Т2-взвешенном изображении (а, б): признаков очаговых изменений нет

миелита Девика не подтвердился, так как исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 было отрицательным. После положительного анализа на анти-МОГ был сформулирован диагноз: анти-МОГ-ассоциированный миелит.

В 2015 г. международной группой по диагностике ЗСОНМ (International Panel for NMO Diagnosis, IPND), включавшей 18 экспертов из 9 стран, был достигнут консенсус и приняты новые диагностические (клинико-лабораторные, радиологические) критерии (табл. 1). [9]. Рекомендовано использовать термин «заболевания спектра оптико-невромиелимита» при обозначении всех входящих в этот круг патологий, так как патогенез, клинические характеристики и подходы к терапии при ЗСОНМ значимо не отличаются от таковых при оптикомиелите Девика и неполных его формах (миелит без признаков поражения зрительных нервов и изолированное поражение зрительных нервов). Более того, диагноз ЗСОНМ может быть установлен у пациентов без антител к AQP-4 или без проведения этого исследования, особенно если необходима ургентная терапия [10]. Таким образом, наличие антител к AQP-4 утратило самостоятельное диагностическое значение [7, 11].

Авторы критериев утверждают, что ни одна из клинических, серологических или радиологических находок не является патогномоничной, в то же время ни одна из находок не исключает этот диагноз. Авторы обращают внимание на «красные флаги», при отсутствии которых может быть установлен диагноз ЗСОНМ как диагноз исключения (табл. 2).

В представленном клиническом случае острый миелит соответствует критериям острого продольного распространенного поперечного миелита (Longitudinally Extensive

Transverse Myelitis, LETM) [12]: 1) на МРТ спинного мозга был обнаружен интрамедуллярный очаг протяженностью C1–T₄; 2) отвергнуты альтернативные диагнозы. У пациента были исключены «красные флаги» [13], которые могли бы указывать на диагноз РС: 1) прогрессирование симптомов; 2) наличие олигоклональных антител в ЦСЖ; 3) очаги на МРТ головного мозга, в том числе «пальцы Доусона» на T2-взвешенных изображениях; 4) небольшая протяженность очагов на T2-взвешенных изображениях спинного мозга. К тому же не выявлено хронических и острых инфекционных процессов, заболеваний соединительной ткани, ишемического поражения спинного мозга.

У пациентов с анти-МОГ-заболеваниями имеются особенности клинической картины (по сравнению с пациентами с РС): менее выраженные клинические проявления, лучшее восстановление, относительно редкое ремиттирующее течение (29% при анти-МОГ-заболеваниях и 90% при РС), отсутствие преобладания женщин, более ранний возраст дебюта заболевания, частое одновременное возникновение острого неврита и миелита, отсутствие вовлечения продолговатого мозга (поражения *area postrema*), более каудальное распространение миелита, больше церебральных очагов [14, 15]. В некоторых работах предполагаются различные патогенетические механизмы развития заболевания у пациентов с анти-МОГ и антителами к AQP-4 [16].

В приведенном клиническом случае анализ сыворотки крови на антитела к AQP-4 оказался отрицательным. У серонегативных пациентов чаще встречается монофазное течение, в отличие от ремиттирующего, которое наиболее характерно для AQP-4-положительных пациентов [15].

Таблица 1. *Диагностические критерии ЗСОНМ*

<i>Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG</i>	
1. Не менее одного основного клинического проявления	
2. Положительный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (рекомендуется метод клеточной презентации антигена)	
3. Исключение альтернативных диагнозов (см. табл. 2)	
<i>Диагностические критерии ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG-статусе</i>	
1. ≥2 основных клинических проявления, являющихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствующих всем нижеперечисленным характеристикам:	
а) как минимум 1 клиническое проявление должно относиться к оптическому невриту, острому продольному распространенному поперечному миелиту (LETM) либо к синдрому самого заднего поля (<i>area postrema</i>);	
б) диссеминация в пространстве (≥2 различных клинических проявления, относящихся к категории основных);	
с) соответствие дополнительным требованиям к МРТ (см. ниже)	
2. Отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител либо невозможность проведения теста	
3. Исключение альтернативных диагнозов	
<i>Основные клинические синдромы</i>	
1. Оптический неврит	
2. Острый миелит	
3. Синдром <i>area postrema</i> : эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами	
4. Острый стволовой синдром	
5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения диэнцефальной области	
6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения	
<i>Дополнительные требования к МРТ у AQP4-IgG-негативных пациентов и при невозможности исследования AQP4-IgG</i>	
1. Острый оптический неврит:	
а) МРТ головного мозга должна соответствовать норме или обнаруживать лишь неспецифические очаги в белом веществе либо	
б) в зрительном нерве должны определяться, или T2-гиперинтенсивные, или накапливающие гадолиний на T1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью >1/2 длины зрительного нерва либо вовлекающие область зрительного перекреста (хиазмы)	
2. Острый миелит: на МРТ спинного мозга должны обнаруживаться интрамедуллярный очаг протяженностью ≥3 смежных сегментов (LETM) либо локальная атрофия ≥3 смежных сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита	
3. Синдром <i>area postrema</i> : должны выявляться очаги поражения в дорсальных отделах продолговатого мозга/ <i>area postrema</i>	
4. Острый стволовой синдром: должны определяться очаги поражения в перпендикулярных отделах ствола мозга	

Таблица 2. «Красные флаги»: находки, не типичные для ЗСОНМ

«Красные флаги» (клинические проявления/лабораторные данные)	
1. Клинические проявления и лабораторные данные:	
— прогрессирующее течение (нарастание неврологического дефицита, не обусловленное обострениями; возможен РС);	
— нетипичная скорость развития обострения: менее чем 4 ч (возможны ишемия/инфаркт), непрерывное ухудшение на протяжении более чем 4 нед (возможны саркоидоз или опухоль);	
— частичный поперечный миелит, особенно при отсутствии на МРТ признаков LETM (возможен РС);	
— наличие в ЦСЖ олигоклональных полос (при оптикомиелите олигоклональные полосы обнаруживаются менее чем в 20% случаев, тогда как при РС — более чем в 80%)	
2. Коморбидные состояния, проявляющиеся неврологическими синдромами, имитирующими ЗСОНМ:	
— саркоидоз, диагностированный либо предполагаемый на основании клинических, радиологических или лабораторных находок (например, увеличение лимфатических узлов средостения, лихорадка и ночные поты, повышение в сыворотке крови уровня ангиотензинпревращающего фермента или рецепторов интерлейкина-2);	
— злокачественная опухоль, диагностированная либо предполагаемая на основании клинических, радиологических или лабораторных данных; лимфома, паранеопластическое заболевание (например, миелопатия и невропатия зрительного нерва, ассоциированные с антителами к белку CRMP-5, либо диэнцефальный синдром, ассоциированный с анти-Ма-антителами);	
— хроническая инфекция, диагностированная либо предполагаемая на основании клинических, радиологических или лабораторных находок (например, ВИЧ, сифилис).	
«Красные флаги» (нейровизуализационные)	
1. Головной мозг:	
а) находки на Т2-взвешенных изображениях, типичные для РС:	
— очаги, ориентированные перпендикулярно поверхности боковых желудочков («пальцы Доусона»);	
— очаги в нижней височной доле, прилегающие к боковым желудочкам;	
— юкстакортикальные очаги, захватывающие подкорковые U-волокна;	
— корковые очаги;	
б) находки, предполагающие иные, чем РС и ЗСОНМ, заболевания:	
— очаги, длительно (>3 мес) накапливающие гадолиний	
2. Спинной мозг — находки, более типичные для РС, чем для ЗСОНМ:	
— очаги на Т2-взвешенных изображениях протяженностью <3 сегментов;	
— очаги на аксиальных Т2-взвешенных изображениях, расположенные преимущественно (>70%) по периферии спинного мозга;	
— диффузные нечеткие изменения сигнала на Т2-взвешенных изображениях (идентичные наблюдаемым в ряде случаев при длительно существующем или прогрессирующем РС)	

Примечание. CRMP-5 — collapsin response mediator protein-5.

Данный пациент находится под наблюдением в КНБ менее года, что не позволяет исключить возможное рецидивирование заболевания, поэтому судить о его течении пока рано. В соответствии с критериями 2015 г. течение заболевания с интервалом между атаками менее 4 нед принято считать ремиттирующим, а при отсутствии рецидивов более 5 лет — монофазным, при этом у пациентов могут формироваться резидуальные неврологические нарушения. Кроме того, в отличие от РС, для ЗСОНМ нехарактерно прогрессирующее течение [9].

Первой линией терапии анти-МОГ-заболеваний является пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 3–7 дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона с медленным снижением дозы. Это наиболее эффективный метод лечения обострений ЗСОНМ. Однако следует учитывать, что со временем эффект такой терапии может снижаться [15]. Дополнением или альтернативой могут служить плазмаферез или внутривенное введение человеческого иммуноглобулина.

Для предотвращения рецидивов ЗСОНМ обсуждается назначение ритуксимаба — препарата моноклональных АТ к CD20-подтипу В-лимфоцитов — в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед или в виде другой схемы [17]. В качестве второй линии терапии можно использовать офатумумаб [17] или тоцилизумаб [18]. Имеются также данные об эффективности экулизумаба [19] и инебилизумаба [20]. Однако стоит помнить, что препараты, изменяющие течение РС, в том числе и некоторые препараты мо-

ноклональных антител, такие как финголимод [21], натализумаб [22] и алемтузумаб [23], бета-интерферон [18], неэффективны у пациентов с ЗСОНМ и даже могут ухудшать течение заболевания.

Наличие продольно-распространенного острого миелита в сочетании с повышенным титром анти-МОГ у пациентов без олигоклональных антител в ЦСЖ, антител к AQP-4 позволяет установить диагноз анти-МОГ-ассоциированного миелита, особенностью которого является отсутствие поражения зрительного нерва и очагов демиелинизации в головном мозге. Следует помнить о существовании возможных ложноположительных и ложно-отрицательных результатов при проведении диагностики анти-МОГ-заболеваний методом ИФА. В настоящее время более точным методом определения анти-МОГ считается реакция непрямой иммунофлюоресценции с использованием трансфицированных клеточных структур (transfected cells control transfection). Специфичность и чувствительность данного метода оценивались у 167 пациентов с ЗСОНМ, при этом чувствительность составила 95,0%, специфичность — 84,1% [24]. Внедрение методики на основе клеточных культур в нашей стране — важный шаг к оптимизации диагностики анти-МОГ-заболеваний.

Таким образом, понимание различий патогенетических механизмов, клинического течения, методов диагностики ЗСОНМ позволяет выбрать правильную тактику лечения, улучшить качество жизни и снизить уровень инвалидизации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):32-40.
[Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitis optica associated disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):32-40. (In Russ.)].
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 28;16(1):280. doi: 10.1186/s12974-019-1594-1.
3. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307-24. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.004. Epub 2015 Dec 17.
4. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto M, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000101. Epub 2014 Jan 10.
5. Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):84-8.
[Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):84-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88
6. Толпеева ОА, Захарова МН. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Нейрохирургия. 2017;34(2):108-17.
[Tolpeeva OA, Zakharova MN. Diagnostic value of antibodies to myelin proteins in demyelinating diseases of the central nervous system. *Neirokhirmiya*. 2017;34(2):108-17. (In Russ.)].
7. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicine*. 2019 Jun 12;7(2):42. doi: 10.3390/biomedicine7020042.
8. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, et al. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Jul;10(7):265-89. doi: 10.1177/1756285617709723. Epub 2017 May 24.
9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
10. Kong Y, Okoruwa H, Revis J, et al. Pain in patients with transverse myelitis and its relationship to aquaporin. *J Neurol Sci*. 2016 Sep 15;368:84-8. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.041. Epub 2016 Jun 23.
11. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857.
12. Goh C, Desmond PM, Phal PM. MRI in transverse myelitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Dec;40(6):1267-79. doi: 10.1002/jmri.24563.
13. Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012 Sep 18;79(12):1273-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826aac4e. Epub 2012 Aug 22.
14. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.
15. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.
16. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *I*. 2013 Jun 11;80(24):2194-200. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e917. Epub 2013 May 8.
17. Kim SH, Kim SY, Huh SY, et al. Outcome of repeated rituximab treatment in 81 patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *MSJ*. 2012;18(Suppl. 4):294.
18. Harmel J, Ringelstein M, Ingwersen J, et al. Interferon-beta-related tumefactive brain lesion in a Caucasian patient with neuromyelitis optica and clinical stabilization with tocilizumab. *BMC Neurol*. 2014 Dec 17;14:247. doi: 10.1186/s12883-014-0247-3.
19. Gelfand JM, Cotter J, Klingman J, et al. Massive CNS monocytic infiltration at autopsy in an alemtuzumab-treated patient with NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Oct 9;1(3):e34. doi: 10.1212/NXI.0000000000000034. eCollection 2014 Oct.
20. Barnett M, Prineas J, Buckland M, et al. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):108-12. doi: 10.1177/1352458511421185. Epub 2011 Aug 25.
21. Min J, Kim B, Lee K. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):113-5. doi: 10.1177/1352458511431973. Epub 2011 Dec 6.
22. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3
23. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
24. Anti-Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) IIFT Instructions for the indirect immunofluorescence test. The EUROIMMUN IIFT, 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.03.2020/15.04.2020/20.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

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

Кузьмина Т.И. <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Ермилова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>

Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом

Бахтиярова К.З.^{1,2}, Бойко А.Н.^{3,4}, Власов Я.В.⁵, Гончарова З.А.⁶, Давыдовская М.В.^{3,7}, Захарова М.Н.⁸, Малкова Н.А.^{9,10}, Нилов А.И.¹¹, Сиверцева С.А.¹², Спирин Н.Н.¹³, Тотолян Н.А.¹⁴, Хабиров Ф.А.^{15,16}, Шумилина М.В.¹⁷

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Республиканский центр рассеянного склероза, Уфа; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴отдел нейробиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа» Минздрава Московской области, Красногорск; ⁸ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁹ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Областной центр рассеянного склероза, Новосибирск; ¹⁰ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ¹¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹²Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ¹³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ¹⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹⁶ГБУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; ¹⁷Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Городской центр рассеянного склероза, Санкт-Петербург

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 450087, Уфа, ул. Достоевского, 132; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁷Россия, 143403, Красногорск, ул. Карбышева, 4А; ⁸Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁹Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹⁰Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ¹¹Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ¹²Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; ¹³Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ¹⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ¹⁶Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁷Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

В настоящее время особое внимание уделяется своевременному лечению активных форм рассеянного склероза (РС), особенно высокоактивного РС (ВАРС), при котором имеются ≥ 2 обострения и соответствующие признаки активности, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), независимо от предшествующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), или ≥ 1 обострение и соответствующие признаки активности, выявляемые при МРТ, на фоне проводимой терапии другими ПИТРС. Группа неврологов-экспертов из различных клиник России, принимающих активное участие в проведении клинических исследований кладрибина в таблетках при РС, представляет консенсус по практическим аспектам применения кладрибина в таблетках, зарегистрированного на территории России в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС. Указаны группы пациентов, которым наиболее показан препарат, обследование перед началом курса терапии, способ применения и дозы, схема мониторинга во время и после курсов лечения. Этот препарат действует по принципу селективной иммунореактивации и может занять важное место в терапии ВАРС.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; терапия иммунореактивации; кладрибин в таблетках, беременность и роды при рассеянном склерозе.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бахтиярова КЗ, Бойко АН, Власов ЯВ и др. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99

Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis
**Bakhtiyarova K.Z.^{1,2}, Boyko A.N.^{3,4}, Vlasov Ya.V.⁵, Goncharova Z.A.⁶, Davydovskaya M.V.^{3,7}, Zakharova M.N.⁸, Malkova N.A.^{9,10},
 Nilov A.I.¹¹, Sivertseva S.A.¹², Spirin N.N.¹³, Totolyan N.A.¹⁴, Khabirov F.A.^{15,16}, Shumilina M.V.¹⁷**

¹G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Republican Center for Multiple Sclerosis, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow; ⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk; ⁸Research Center of Neurology, Moscow; ⁹Regional Center for Multiple Sclerosis, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁰Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ¹¹V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹²AO «Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ¹³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹⁴Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ¹⁵Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶Republican Clinical Neurological Center, Kazan; ¹⁷City Clinical Hospital Thirty-One, City Center for Multiple Sclerosis, Saint Petersburg
¹³, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ²132, Dostoevsky St., Ufa 450087, Russia; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁶29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷4A, Karbyshev St., Krasnogorsk 143403, Russia; ⁸80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ⁹130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ¹⁰52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ¹¹159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹²8, Yuri Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; ¹³5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ¹⁴6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ¹⁵36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁶13, Vatutin St., Kazan 420021, Russia; ¹⁷3, Dynamo Prospekt, Saint Petersburg 197110, Russia

Currently, special attention is paid to timely treatment for active forms of multiple sclerosis (MS), especially for highly active MS (HAMS), in which there are ≥ 2 exacerbations and corresponding activity signs that are detected by magnetic resonance imaging (MRI) regardless of previous therapy with MS-modifying drugs (MSMDs) or there is ≥ 1 exacerbation and corresponding activity signs revealed by MRI during therapy with other MSMDs. A group of expert neurologists from various clinics in Russia, who actively participate in the clinical trials of cladribine tablets in MS, presents a consensus on the practical aspects of using the tablets of cladribine registered in Russia in March 2020 for the treatment of patients with HAMS. The paper mentions the groups of patients in whom the drug, an examination before starting a therapy cycle, routes of administration, and dose, and a monitoring scheme during and after treatment cycles are indicated. This drug acts on the principle of selective immunoreconstitution and may occupy an important place in the treatment of HAMS.

Keywords: highly active multiple sclerosis; immunoreconstitution therapy; cladribine tablets; pregnancy and childbirth in multiple sclerosis.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, Vlasov YaV, et al. Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99

С момента появления первых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), прошло уже более 20 лет, и за это время подходы к терапии значительно изменились. Разнообразие доступных ПИТРС позволяет более селективно подходить к выбору терапии, учитывая активность заболевания, соотношение польза/риск препаратов, а также индивидуальные особенности пациента. Одна из групп пациентов с рассеянным склерозом (РС), требующих особого внимания, это пациенты с высокоактивной формой заболевания, характеризующейся более высокой частотой обострений и более ранней инвалидизацией [1]. По данным исследователей, до 15% пациентов имеют высокую активность заболевания уже при установлении первичного диагноза [1]. При этом, как известно, РС наиболее часто поражает женщин репродуктивного возраста [2]. В лечении таких пациентов существует ряд нерешенных проблем: а) отсроченное начало терапии высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) высокоэффективными ПИТРС; б) повышенный риск инфекций и других осложнений, обусловленных хронической иммуносупрессией, характерной для многих высокоэффективных ПИТРС; в) планируемая беременность, часто являющаяся ключевым аспектом при

выборе ПИТРС у пациенток детородного возраста; г) высокая нагрузка на пациента и врача, связанная с терапией и мониторингом. Решению этих проблем могут способствовать новые методы терапии, одним из которых является кладрибин в таблетках.

Настоящая статья — результат совместной работы авторов, специалистов в области РС, принимающих активное участие в проведении клинических исследований кладрибина в таблетках при РС. Статья представляет собой консенсус по практическим аспектам применения кладрибина в таблетках, зарегистрированного на территории Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС [3, 4].

Механизм действия

Кладрибин является аналогом аденозина, устойчивым к действию фермента аденозиндеаминазы, что увеличивает время его нахождения в клетке и способствует терапевтическому эффекту — апоптозу клеток. Кладрибин — пролекарство, которое активируется в клетках с постоянным высоким уровнем дезоксицитидинкиназы (deoxycytidine kinase, DCK) и относительно низким уровнем 5'-нук-

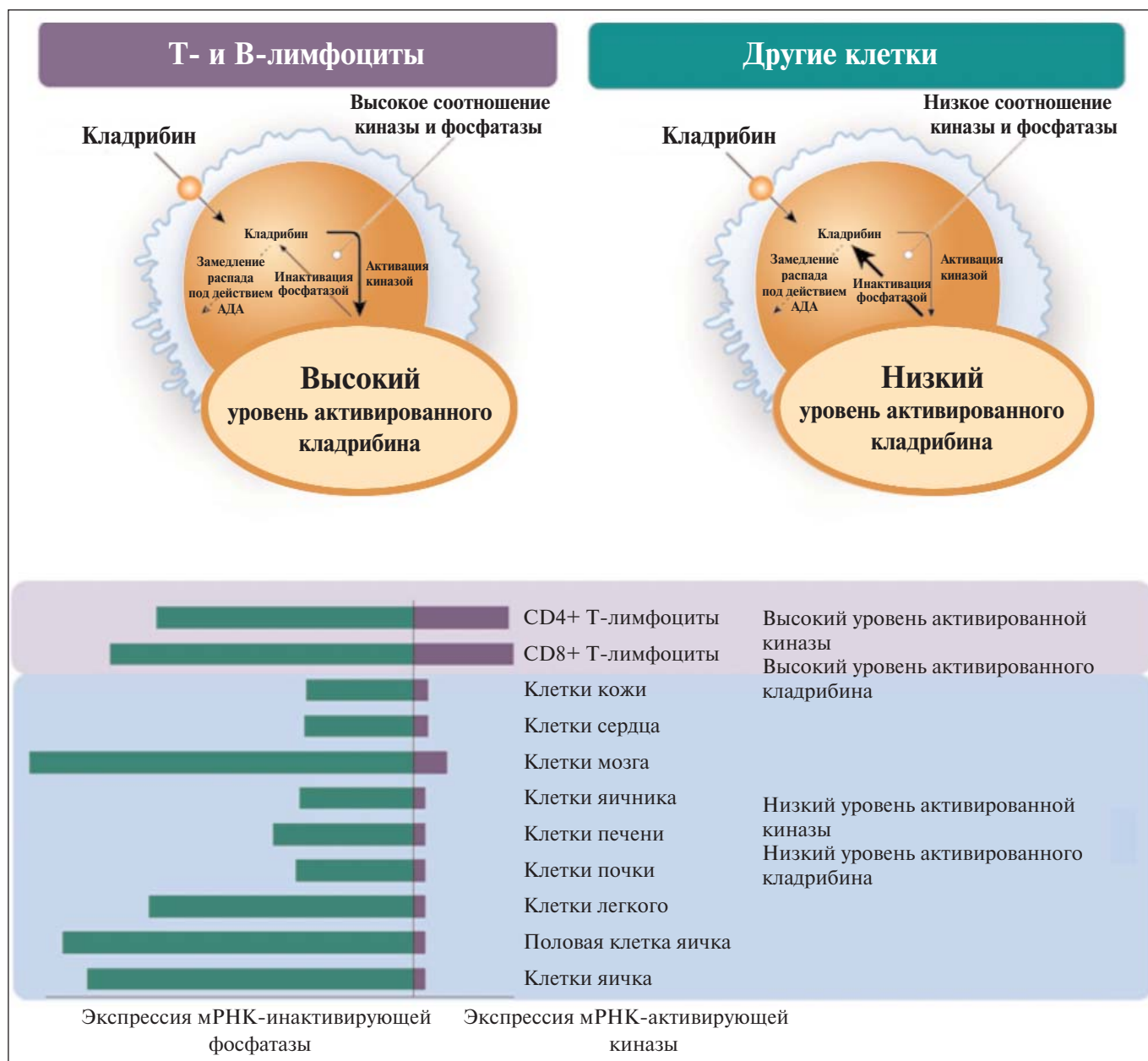


Рис. 1. Накопление активированного кладрибина характерно для клеток с постоянным высоким уровнем DCK и относительно низким уровнем 5'-NTase (адаптировано из [7]). АДА — аденозиндезаминаз

леотидазы (5'-nukleotidase, 5'-NTase) [5]. Такими клетками преимущественно являются лимфоциты, а в результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина. Оказывая прямое и косвенное влияние на синтез ДНК и функцию митохондрий, кладрибин вызывает апоптоз клетки. В делящихся клетках кладрибин препятствует синтезу ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы и избирательной конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках под действием кладрибина происходят одноцепочечные разрывы ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток [4]. Механизм, с помощью которого реализуются терапевтические

эффекты кладрибина при РС, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное влияние на Т- и В-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение для развития РС, при этом клетки системы врожденного иммунного ответа и негемопоэтические типы клеток в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки системы приобретенного иммунного ответа (рис. 1). Кладрибин в таблетках — единственный пероральный препарат группы селективной иммунорекогнитуции. Препараты этой группы вызывают радикальные изменения в качественном и количественном составе лимфоцитов во время и после лечения, а также, возможно, реиндукцию аутоиммунитета к антигенам миелина, что объясняет долгосрочные положительные эффекты в отношении активности заболевания [6].

Клиническая эффективность

Высокая эффективность монотерапии кладрибином в таблетках у пациентов с ремиттирующим РС была продемонстрирована в двух рандомизированных клинических исследованиях III фазы — CLARITY и CLARITY Extension [8, 9]. В исследование CLARITY было включено 1326 пациентов, рандомизированных на три равные группы — две группы активного лечения кладрибином в разных кумулятивных дозах (3,5 и 5,25 мг/кг) и группа плацебо. По истечении 96 нед в группе кладрибина 3,5 мг/кг среднегодовая частота обострений снизилась на 57,6% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p<0,001$), к концу исследования у 79,7% пациентов в группе кладрибина 3,5 мг/кг и у 60,9% в группе плацебо отсутствовали обострения ($p<0,001$). У пациентов, принимавших кладрибин, риск нарастания инвалидизации, подтвержденного через 3 мес, был ниже, чем в группе плацебо (отношение шансов, ОШ для группы 3,5 мг/кг 0,67; 95% ДИ 0,48–0,93; $p=0,02$; и ОШ для группы 5,25 мг/кг 0,69; 95% ДИ 0,49–0,96; $p=0,03$), также при магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечено значительное уменьшение числа очагов ($p<0,001$ для всех сравнений) [8].

В двухлетнем исследовании CLARITY Extension, пациенты, принимавшие плацебо в CLARITY, получали кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг, а пациенты, леченные кладрибином, были рерандомизированы в соотношении 2:1 в группы кладрибина и плацебо соответственно. Эффективность лечения кладрибином в CLARITY сохранялась у пациентов, принимавших плацебо в течение 96 нед в CLARITY Extension. 75% пациентов, принимавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY и плацебо в исследовании CLARITY Extension, не имели обострений [9].

При последующем post hoc-анализе выяснено, что кладрибин в таблетках оказался более эффективным у подгруппы пациентов с высокой активностью заболевания по параметрам подтвержденного через 6 мес риска нарастания инвалидизации, а также среднегодовой частоте обострений [10].

Безопасность

По данным исследований CLARITY и CLARITY Extension, частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, принимавших кладрибин, была схожей с таковой в группе плацебо [9]. Безопасность кладрибина в таблетках дополнительно оценена в крупном регистре безопасности PREMIERE, собиравшем данные о пациентах ($n=1976$, 8650 пациенто-лет), получавших кладрибин в клинических исследованиях, на протяжении более 10 лет [11]. Как показали результаты этого исследования, в группе пациентов, принимавших кладрибин, чаще отмечалась лимфопения (7,94 события на 100 пациенто-лет в группе кладрибина и 1,06 в группе плацебо), также выявлено повышение частоты возникновения инфекции *Herpes zoster* (0,83 события на 100 пациенто-лет в группе кладрибина и 0,20 в группе плацебо), при этом системных или диссеминированных случаев не отмечено.

Лечение кладрибином селективно и кратковременно снижает количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, что является отражением механизма действия препарата и одной из составляющих его эффективности. Восстановление количества лимфоцитов происходит вскоре после оконча-

ния приема кладрибина. По данным исследований, медиана абсолютного числа лимфоцитов возвращалась к нормальным значениям, а количество CD19+ В-клеток — к нижней границе нормы через 30 нед после приема последней дозы препарата во 2-й год лечения. Медиана количества CD4+ Т-клеток восстанавливалась до нижней границы нормы через 43 нед после приема последней дозы, а медиана CD8+ Т-клеток никогда не опускалась ниже нормы [12]. Большинство случаев лимфопении в клинических исследованиях имели легкую или среднюю степень выраженности, тяжелая лимфопения наблюдалась менее чем у 1% пациентов [9]. Также не отмечено увеличения частоты возникновения злокачественных новообразований в группе кладрибина по сравнению с плацебо [11]. Ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне приема кладрибина в таблетках на сегодняшний день не выявлено. По данным проведенного в 2019 г. анализа, кладрибин в таблетках обладает наиболее предпочтительным соотношением польза/риск среди других ПИТРС у пациентов с высокой активностью заболевания [13].

Рекомендации по применению

В Российской Федерации кладрибин в таблетках показан для лечения взрослых пациентов с ВАРС, подтвержденным данными клинического обследования и МРТ: а) для пациентов с 1 обострением в течение предшествующего года и ≥ 1 T1Gd+ очагом или ≥ 9 T2 очагами на МРТ на фоне проводимой терапии другими ПИТРС либо б) пациентам с ≥ 2 обострениями в течение предшествующего года независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет [4].

Коллектив авторов рекомендует применение кладрибина в таблетках у следующих групп пациентов:

- у пациентов с ВАРС при переключении с ПИТРС 1-й линии (по соображениям эффективности);
- у пациентов с ВАРС при переключении с ПИТРС 2-й линии (по соображениям эффективности);
- у пациентов с ВАРС для стартовой терапии, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов;
- у пациенток с ВАРС, планирующих беременность в среднесрочной перспективе (через 2–3 года);
- у пациентов с ВАРС, ведущих активный образ жизни, или с низкой приверженностью другой терапии;
- у пациентов с ВАРС, у которых требуется смена терапии из-за риска НЯ (по соображениям безопасности).

Согласно инструкции по медицинскому применению [4], терапия кладрибином в таблетках противопоказана в следующих случаях:

- пациентам с повышенной чувствительностью к кладрибину или другим компонентам препарата либо непереносимостью фруктозы;
- пациентам с обострением хронической инфекции (туберкулез, гепатит), а также пациентам с ВИЧ-инфекцией;
- пациентам с вероятным иммунодефицитом, в том числе получающим иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию;
- пациентам со средней и тяжелой степенью почечной или печеночной недостаточности;
- пациентам, одновременно получающим интерферон бета;
- беременным, а также женщинам в период грудного вскармливания;

Месяц	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
1 – неделя 1	4–5 дней	4–5 дней		
2 – неделя 1	4–5 дней	4–5 дней		
3				
4				
5				
6	Без приема препарата	Без приема препарата	Без приема препарата	Без приема препарата
7				
8				
9				
10				
11				
12				

Рис. 2. Схема приема кладрибина в таблетках

- пациентам, получающим вакцинацию живыми, в том числе аттенуированными вакцинами. Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами, противопоказана во время лечения и до тех пор, пока число лейкоцитов не вернется к нормальному значению. Не рекомендуется начинать терапию кладрибином в таблетках ранее чем через 4 нед после вакцинации живыми вакцинами, в том числе аттенуированными;

- детям до 18 лет (недостаточно клинических данных).

Кладрибин в таблетках с осторожностью следует назначать лицам пожилого возраста (старше 65 лет) из-за недостаточности клинических данных и с учетом большей вероятности сопутствующих хронических заболеваний и других применяемых препаратов. Также следует соблюдать осторожность при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами, индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. Кладрибин в таблетках не рекомендован пациентам с РС, имеющим активные злокачественные новообразования.

Обследование перед началом терапии

Перед началом лечения кладрибином в таблетках следует провести:

- клиническое обследование, включающее подробный сбор анамнеза как заболевания, так и предшествующей иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии;
- полный неврологический осмотр с определением балла по Expanded Disability Status Scale (EDSS);
- информирование пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, сведениях, содер-

жащихся в инструкции по применению препарата;

- развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (абсолютное число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года терапии);

- скрининг на латентные инфекции (туберкулез, ВИЧ, гепатит В и С) и злокачественные новообразования;

- вакцинацию против вируса ветряной оспы у серонегативных пациентов до начала терапии кладрибином в таблетках (лечение в таком случае должно начинаться через 4–6 нед после вакцинации);

- тест на беременность женщинам репродуктивного возраста;

- исходную МРТ головного мозга не позднее чем за 3 мес до начала терапии.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая кумулятивная доза кладрибина составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет. Кладрибин в таблетках назначается двумя короткими курсами в год в первые 2 года лечения с последующим периодом без приема препарата на 3-й и 4-й год (рис. 2). Годовой курс терапии состоит из 2 нед лечения: 1 нед в начале 1-го месяца и 1 нед в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых препарат принимают 1 раз в день в дозе 10 или 20 мг (1 или 2 таблетки) в зависимости от массы тела пациента (рис. 3).

Пациентам следует соблюдать промежуток минимум в 3 ч между приемом кладрибина в таблетках и других пероральных препаратов, а 20 мг (2 таблетки) принимать как одну дозу. В случае пропуска дозы таблетку нужно принять в тот же день, удваивать дозу не рекомендуется, а количество дней на этой неделе лечения можно продлить.

Наблюдение во время терапии

Указанные выше рекомендации по скринингу целесообразно выполнять перед началом как 1-го, так и 2-го года терапии (за исключением МРТ). Во время терапии кладрибином в таблетках проводят развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой через 2 и 6 мес после начала терапии в 1-й и 2-й год лечения. Если число лимфоцитов составляет $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, то активный контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Если число лимфоцитов составляет $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, то целесообразно рассмотреть вопрос о профилактическом назначении противогерпетической терапии на период сохранения лимфопении IV степени.

Применение у женщин репродуктивного возраста

В клинических исследованиях кладрибина в таблетках признаков тератогенности или мутагенности при анализе исходов беременности не

Масса тела, кг	1-й год лечения		2-й год лечения		Всего таблеток за 2 года
	1-я неделя	2-я неделя	1-я неделя	2-я неделя	
40–50	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	16
50–60	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	20
60–70	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	24
70–80	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	28
80–90	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	30
90–100	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	34
100–110	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	38
>100	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	40

Рис. 3. Расчет количества таблеток кладрибина в зависимости от массы тела пациента на два курса лечения

выявлено [14]. Тем не менее, как упоминалось ранее, женщинам детородного возраста рекомендуется пройти тест на беременность перед началом 1-го и 2-го года терапии. Перед началом терапии женщины и мужчины должны быть предупреждены о возможном серьезном влиянии препарата на плод, а также о необходимости использовать эффективную контрацепцию во время лечения кладрибином в таблетках и еще как минимум 6 мес после приема последней дозы. Женщинам, использующим в качестве контрацепции системные гормональные препараты, необходимо добавить барьерный метод контрацепции во время лечения и в течение как минимум 4 нед после приема последней дозы в 1-й и 2-й год. Если женщина забеременела во время терапии, лечение кладрибином в таблетках следует прекратить.

Заключение

Таким образом, кладрибин в таблетках является новым высокоэффективным препаратом для патогенетического лечения ВАРС с хорошо изученным профилем безопасности и наиболее благоприятным соотношением польза/риск среди всех современных ПИТРС. Терапия кладрибином в таблетках у пациентов с ВАРС: а) поможет снизить риск, ассоциированный с хронической иммуносупрессией, наблюдаемой при использовании других ПИТРС; б) у пациенток, которые хотели бы в среднесрочной перспективе иметь детей, появится «окно» для запланированной беременности; в) благодаря удобной схеме мониторинга и схеме приема снизится нагрузка на врача и пациента, что позволит повысить приверженность терапии РС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215-24. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019 Jan 24
2. Coyle PK, Oh J, Magyari M, et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jul;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003. Epub 2019 Apr 5.
3. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин) ЛП-006137 от 10.03.2020. [Registration certificate of the medicinal product Mavenclad (cladribine) LP-006137 from 10.03.2020].
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин). [Instructions for medical use of the drug Mavenclad (cladribine).] https://medi.ru/instrukciya/mavenklad_16806/
5. Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, et al. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):597-601.
6. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642-48. doi: 10.1007/s12026-018-9032-5.
7. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.
8. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
9. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
10. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019 May;25(6):819-27. doi: 10.1177/1352458518771875. Epub 2018 May 2.
11. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:157-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20.
12. Comi G, Cook S, Giovannoni G, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:168-74. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.038. Epub 2019 Jan 24.
13. Vermersch P, Martinelli V, Pflieger C, et al. Benefit-risk assessment of cladribine using multi-criteria decision analysis (MCDA) for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):249-60.e18. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.12.015.
14. Giovannoni G, Galazka A, Schick R, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of cladribine in multiple sclerosis (MS): an integrated analysis of safety for all exposed patients. 2020 May 23. doi: 10.1007/s40264-020-00948-x. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.04.2020/10.05.2020/17.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией LLC Merck. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by LLC Merck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0001-8495-8758>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Малкова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>
Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
Тоголян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Шумилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-4869-9960>

Эффективные методы профилактики инсомнии у водителей автотранспорта

Якупов Э.З., Шулаев А.В., Мардиев А.А.

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

В обзоре рассматривается одна из частых причин инсомнии — синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Указано, что нередко не только население, но и врачи недостаточно осведомлены о вариантах лечения и профилактики данного недуга. Охарактеризовано лечение СОАС, которое включает различные подходы. Продемонстрированы результаты исследований, посвященных эффективности СРАР-терапии (Constant Positive Airway Pressure). Описаны подходы к выявлению, мониторингу и лечению расстройств сна, а также предложения, касающиеся эффективной профилактики СОАС. Отмечены важная роль соблюдения водителями условий труда и отдыха, здорового образа жизни, а также необходимость динамического наблюдения за пациентами, страдающими СОАС, для сокращения количества дорожно-транспортных происшествий.

Ключевые слова: сон за рулем; профессиональные водители; дорожно-транспортные происшествия; профилактика нарушений сна; апноэ во сне; лечение обструктивного апноэ во сне.

Контакты: Айрат Анварович Мардиев; mardievayrat@gmail.com

Для ссылки: Якупов ЭЗ, Шулаев АВ, Мардиев АА. Эффективные методы профилактики инсомнии у водителей автотранспорта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-100-104

Effective methods for prevention of insomnia in motor drivers

Yakupov E.Z., Shulaev A.V., Mardiev A.A.

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

This review considers obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), one of the common causes of insomnia. It is indicated that not only the population, but also the physicians are often unaware of treatment and prevention options for this disease. The review characterizes OSAS treatment that includes different approaches. It demonstrates the results of studies on the efficiency of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. The review describes approaches to identifying, monitoring, and treating sleep disorders, as well as proposals regarding the effective prevention of OSAS. It notes the important role of drivers' observation of working and resting conditions and a healthy lifestyle, as well as the need to follow up patients with OSAS in order to reduce the number of traffic accidents.

Keywords: drowsy driving; professional drivers; traffic accidents; prevention of sleep disorders; sleep apnea; treatment of obstructive sleep apnea.

Contact: Airat Anvarovich Mardiev; mardievayrat@gmail.com

For reference: Yakupov EZ, Shulaev AV, Mardiev AA. Effective methods for prevention of insomnia in motor drivers. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):100–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-100-104

Нарушения сна как причина дорожно-транспортных происшествий

Ежегодно в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) погибают более 1,35 млн человек во всем мире и еще 50 млн получают травмы. По данным ВОЗ, дорожные аварии занимают 8-е место среди причин смерти во всех возрастных группах и превосходят по этому показателю такие заболевания, как ВИЧ/СПИД, туберкулез и т. д. [1].

За последние 15 лет в нескольких исследованиях показано, что сонливость за рулем является одной из важнейших глобальных проблем общественного здравоохранения во всем мире не только из-за высокой смертности в результате дорожных аварий, но и из-за больших экономических потерь, связанных с профилактикой и лечением сна за рулем [2]. В современных исследованиях проведена детальная оценка ДТП в разных странах, среди которых с сонливостью связаны от 3,9 до 33%: в США — 5%, во Франции — 6%, в Новой Зеландии — 7% [3].

Широко известно, что ДТП, причиной которых стал сон, являются следствием не только засыпания во время вождения, но и нарушения поведения при сонливости. Еще в 1994 г. специалистами из США был проведен анализ причин аварий на дорогах и максимально изучены характеристики аварий, произошедших по вине водителя [2, 4]. Одной из причин аварий по вине водителя является засыпание за рулем, которое можно условно разделить на физиологическое (недостаток сна перед поездкой), социальное (работа в ночную смену) и индивидуальное (расстройство сна).

Нарушенный сон играет важную роль в дезорганизации учебной и профессиональной деятельности, возникновении несчастных случаев на работе и за рулем автомобиля [5]. В зарубежной литературе существует понятие «шоссейный гипноз», при котором возникает состояние сонливости и снижается внимание, в результате чего водитель «отключается» и автомобиль попадает в аварию [6]. Чаще всего подобные аварии происходят на высокой ско-

рости, без тормозного пути, и имеют смертельный исход [6]. Как правило, подобная ситуация возникает во время длительной монотонной поездки по максимально предсказуемой трассе, например по автомагистрали или хорошо знакомой дороге [6].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

Одной из самых частых причин расстройства сна является СОАС. Распространенность СОАС составляет 3–7% у лиц старше 30 лет [7]. В ряде работ [5, 8] исследована роль сна как фактора риска ДТП. Доказана связь СОАС с риском ДТП: при наличии этого заболевания частота аварий более чем в 2 раза превышала таковую у водителей без СОАС и другой сопутствующей патологии [9].

Состояние, при котором воздушный поток не поступает в легкие в течение 10 с, но имеются активные дыхательные движения в мышцах грудной клетки и брюшной стенки, является одним из критериев *обструктивного апноэ во сне*. Если же определяется снижение торакоабдоминальных движений более чем на 50% в течение минимум 10 с, которое сопровождается падением насыщения крови кислородом на 4% и более, то подобное состояние расценивается как *обструктивное гипопноэ* [10]. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) является количественным показателем тяжести СОАС и рассчитывается как среднее количество данных эпизодов в течение 1 ч сна. У пациентов с СОАС риск попасть в ДТП выше, чем у лиц, находящихся в состоянии алкогольного опьянения [11, 12].

Лечение СОАС

Терапия СОАС включает различные подходы, часто требуется применение комбинации ряда методов. При умеренном и тяжелом СОАС независимо от наличия/отсутствия клинических симптомов рекомендовано лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время ночного сна (Constant Positive Airway Pressure – CPAP-терапия) [13]. CPAP-терапия устраняет основной механизм развития СОАС, заключающийся в циклическом перекрытии дыхательных путей на уровне глотки. Наблюдения в динамике показывают, что под влиянием такого лечения происходят положительные сдвиги уровней соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикоидов, а также артериального давления [5]. Клинический опыт убеждает в том, что для поддержания эффекта терапии пациенты должны использовать прибор 5–7 раз в неделю [14]. По данным М. Karimi и соавт. [15], использование CPAP 4 ч в сутки и более было связано со снижением заболеваемости СОАС. В исследованиях отмечается, что CPAP-терапия значительно уменьшает риск ДТП у пациентов с СОАС [16].

CPAP-терапия уже с первого дня лечения позволяет уменьшить ИАГ в подавляющем большинстве случаев [17]. В исследовании J.S. Higgins и соавт. [18] 97,1% пациентов оценили лечение как эффективное: исчезает храп, нормализуется дыхание, происходит насыщение крови кислородом и улучшается качество сна. Данный метод оказался высокоэффективным при любой степени тяжести заболевания [19].

S.Y. Liu и соавт. [20] отмечают, что устранение эпизодов апноэ и гипопноэ способствует восстановлению нор-

мальной структуры сна, уменьшению степени дневной сонливости. А.В. Маркин и соавт. [21] через 2 нед лечения наблюдали положительную динамику сонливости, которая снизилась с исходных 14,5 до 3 баллов по шкале дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS; $p < 0,001$), что может стать хорошим профилактическим фактором ДТП. По данным I. Gurubhagavatula и соавт. [22], в результате CPAP-терапии у пациентов с СОАС произошло уменьшение степени дневной сонливости в 4,7 раза. С.Y. Lin и соавт. [23], исследовав 318 профессиональных водителей в Тайване, сообщили, что только около 19% пациентов с СОАС получали лечение, у остальных водителей СОАС без лечения прогрессировал в течение 3 лет, что совпадает с результатами других работ [24]. Многие авторы отмечают, что CPAP-терапия снижает риск несчастных случаев на дороге, поэтому лечение профессиональных водителей с СОАС обязательно [25].

При своевременной адекватной терапии СОАС можно добиться устранения проявлений многих заболеваний, таких как симптоматическая артериальная гипертензия, блокады сердца, возникающие из-за остановки дыхания во сне, и зачастую предотвратить их отрицательные последствия [26].

При CPAP-терапии отмечаются побочные эффекты: локальное раздражение кожных покровов под маской, сухость слизистой оболочки носа и глотки, заложенность носа или ринорея, конъюнктивит, которые легко предотвращаются [4].

Для профилактики серьезных хронических заболеваний следует постоянно наблюдать пациентов с СОАС и выявить факторы, связанные с ухудшением течения заболевания. R. Tabrizi и соавт. [27] отметили, что скрининг на СОАС при периодических осмотрах водителей может снизить риск несчастных случаев.

Регулярное наблюдение и коррекция СОАС улучшают качество жизни водителей: повышается работоспособность, переносимость физических нагрузок и эмоциональных стрессов [23]. G. Costa и M. de Benedetto [28] считают, что постоянный мониторинг позволяет поддерживать удовлетворительную работоспособность водителя и предотвращать возможные вредные последствия для здоровья в среднесрочной и долгосрочной перспективе.

Для лечения нарушений сна, кроме CPAP-терапии, применяют коррекцию носового дыхания, фармакологические средства, хирургическое лечение и особо выделяют общие профилактические мероприятия [29].

Профилактика ДТП

Первичная профилактика — это первый шаг к выявлению, мониторингу и лечению расстройств сна, основанный на индивидуальном подходе. Соблюдение правил гигиены сна и профилактика засыпания за рулем могут быть полезны не только для повышения личной безопасности водителя, но и для снижения аварий на дорогах в целом. Водители из группы риска или с СОАС должны быть ориентированы на здоровый образ жизни — отказ от вредных привычек, снижение массы тела [30]. Специалисты особо подчеркивают важность ограничения снотворных и препаратов миорелаксирующего действия или полного отказа от них.

Чтобы избежать высокого уровня усталости водителя, одним из эффективных направлений является совершенст-

ование режима труда и отдыха [31]. Для повышения безопасности вождения должна быть разработана специальная стратегия, включающая пропаганду здорового образа жизни и информирование о рисках для здоровья, которые несут расстройства сна [1].

Имеются сведения об эффективности использования индивидуальных программ по укреплению здоровья водителей на рабочих местах [32]. По мнению Н. Wada и соавт. [33], управление здоровьем на производстве обеспечивает преимущества как для самих водителей и транспортных компаний, так и для общества в целом.

Работодатели должны принять меры для улучшения условий труда. I. Jeong и соавт. [34] указывают, что для обеспечения безопасности населения, а также самих водителей следует скорректировать график их работы при наличии жалоб на нарушения сна. Кроме того, необходимо разработать оптимальный график работы для минимизации нарушений сна. Заслуживает внимания мнение специалистов о необходимости законодательно регламентировать рабочее время водителей, организовывать для них специальные стоянки и зоны отдыха [35]. Предлагается ограничить (хотя бы временно) сертификаты (лицензию) на работу водителей, имеющих расстройства сна и отказывающихся от лечения [35].

Ряд исследователей [35, 36] предлагает разработать специальные тренинги для борьбы с переутомлением водителей и рекомендации по правильной организации сна.

Для предотвращения ДТП профессиональные водители, у которых выявлены факторы риска СОАС или само это заболевание, должны быть направлены к врачу для объективного обследования, прежде чем они продолжат трудовую деятельность [37]. S. Garbarino и соавт. [38] утверждают, что скрининг на СОАС, чрезмерную дневную сонливость и недостаточный ночной сон должен быть основной профилактической задачей врача при оценке здоровья профессиональных водителей. Другие исследователи [39, 40] также считают, что раннее выявление лиц, подверженных риску возникновения этих состояний, посредством систематического скрининга будет способствовать улучшению здоровья водителей и сокращению числа ДТП.

M. Shattell и соавт. [36] по данным анкетирования установили, что в целом водители недостаточно осведомлены о высоком риске для здоровья и опасности вождения автомобиля при расстройствах сна, а большинство водителей с СОАС сообщили, что никогда не получали профессионального лечения.

Обязанностью лечащего врача, помимо правильной диагностики и лечения, является информирование пациента о том, к каким непоправимым последствиям ведет вождение автомобиля в состоянии повышенной сонливости. Исследователи подчеркивают, что водители должны знать о клинических проявлениях и последствиях СОАС для здоровья и профессиональной деятельности.

Необходимо проводить общенациональные кампании, нацеленные на повышение осведомленности водителей автотранспорта о многочисленных рисках, связанных с нарушением сна. Например, Американская академия медицины сна призывает учреждения и директивные органы

проводить больше образовательных мероприятий, чтобы сформировать в обществе правильное отношение к этой проблеме [41].

Правила медицинского освидетельствования перед получением водительских прав различаются в разных странах, тем не менее необходим стандартизированный подход к обследованию на получение водительских прав. В работе A. Dubey и соавт. [42] отмечается, что следует разработать национальные руководства/протоколы по оценке риска СОАС для лиц, подающих заявки на получение водительских прав. Своевременная диагностика поможет снизить вероятность ДТП, связанных с СОАС. По мнению многих исследователей [43], обязателен скрининг на наличие СОАС, особенно для профессиональных водителей. В большинстве европейских стран законодательно закреплена необходимость проведения сомнологического обследования лиц, получающих разрешение на вождение пассажирского и грузового транспорта [44, 45]. В большинстве западных стран, а также США и Турции СОАС включен в перечень заболеваний, ограничивающих получение водительских прав [46]. В США врач должен отразить в документации сведения о том, что водитель имеет СОАС и/или дневную сонливость, направить его на полисомнографические тесты и проинформировать о результатах исследования соответствующие органы, разрешающие вождение автомобиля [47].

Возможный способ решения проблемы вождения у пациентов с СОАС был предложен Британским торакальным обществом (British Thoracic Society, BTS) в 2014 г.: решение о выдаче прав принимает агентство по лицензированию водителей совместно с медицинской комиссией. Применение такой модели возможно и в других странах [48].

А.В. Ященко [49] отметил, что «проведение обязательной сомнологической экспертизы водителей может существенно повлиять на уменьшение социально-экономического ущерба от ДТП и решение проблемы ДТП у пациентов с ночным апноэ». Водители, имеющие клинические маркеры СОАС, являются потенциальным источником опасности на дороге и нуждаются в проведении лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий [30].

Профилактика у водителей должна строиться на предотвращении и преодолении расстройств, связанных с недосыпанием, и их социально-экономических последствий, особенно на дорогах [50].

Заключение

Таким образом, хотя проблеме засыпания за рулем в международной литературе уделяется большое внимание, эффективность профилактики инсомнии у водителей автотранспорта требует более детального изучения. Необходимо комплексные междисциплинарные исследования, поиск более действенных, инновационных методов профилактики нарушений сна у профессиональных водителей. Кроме того, важно создать и продвигать глобальные программы, направленные на повышение осведомленности водителей автотранспорта о многочисленных рисках, связанных с нарушениями сна.

- World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean (WHO EMRO) <http://www.emro.who.int/about-who/public-health-functions/health-promotion-disease-prevention.html>
- Pack AI, Pack AM, Rodgman E, et al. Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep. *Accid Anal Prev*. 1995 Dec;27(6):769-75. doi: 10.1016/0001-4575(95)00034-8.
- Bioulac S, Chauton C, Taillard J, et al. Excessive daytime sleepiness in adult patients with ADHD as measured by the maintenance of wakefulness test, an electrophysiologic measure. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jul;76(7):943-8. doi: 10.4088/JCP.14m09087.
- Ященко АВ. Синдром обструктивного апноэ сна: трудности диагностики и лечения. Медицинский вестник МВД. 2016;(5):19-27. [Yashchenko AV. Obstructive sleep apnea syndrome: difficulties in diagnosis and treatment. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2016;(5):19-27. (In Russ.)].
- Полуэктов МГ, Борискина ЛМ. Расстройство сна в амбулаторной практике врача. Медицинский совет. 2015;(17):68-77. [Poluektov MG, Boriskina LM. Sleep disorder in a doctor's outpatient practice. *Meditsinskii sovet*. 2015;(17):68-77. (In Russ.)].
- Cerezuela GP, Tejero P, Cholz M, et al. Wertheim's hypothesis on 'highway hypnosis': empirical evidence from a study on motorway and conventional road driving. *Accid Anal Prev*. 2004 Nov;36(6):1045-54. doi: 10.1016/j.aap.2004.02.002.
- Papadakaki M, Kontogiannis T, Tzamalouka G. Exploring the effects of lifestyle, sleep factors and driving behaviors on sleep-related road risk: A study of Greek drivers. *Accid Anal Prev*. 2008 Nov;40(6):2029-36. doi: 10.1016/j.aap.2008.08.019. Epub 2008 Sep 18.
- Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1181-5. Epub 2003 Feb 13. doi: 10.1164/rccm.200209-1055OC.
- Anderson JE, Govada M, Steffen TK, et al. Obesity is associated with the future risk of heavy truck crashes among newly recruited commercial drivers. *Accid Anal Prev*. 2012 Nov;49:378-84. doi: 10.1016/j.aap.2012.02.018. Epub 2012 Apr 10.
- Митина ЕВ, Кобыляну ГН, Мансур ТИ и др. Синдром обструктивного апноэ во сне: диагностика и пути решения проблемы в амбулаторной практике. Трудный пациент. 2017;15(6):24-7. [Mitina EV, Kobilyanu GN, Mansur TI, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: diagnostics and ways to solve the problem in outpatient practice. *Trudnyi patient*. 2017;15(6):24-7. (In Russ.)].
- Vennelle M, Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness and sleep-related accidents in commercial bus drivers. *Sleep Breath*. 2010 Feb;14(1):39-42. doi: 10.1007/s11325-009-0277-z. Epub 2009 Jul 9.
- Özer C, Etcibasi S, Öztürk L. Daytime sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Jan 15;7(1):268-73. eCollection 2014.
- Либби РО, Боноу ДЛ, Манн ДП, Зайпс П, редакторы. Апноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания — Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Москва: Логосфера; 2015. С. 2173—80. [Libbi RO, Bonou DL, Mann DP, Zaips P, editors. *Apnoe vo sne i serdechno-sosudistye zabolevaniya — Bolezni serdtsa po Braunval'du*. *Rukovodstvo po serdechno-sosudistoi meditsine* [Sleep apnea and cardiovascular diseases — heart diseases according to Braunwald. Guidelines for cardiovascular medicine]. Moscow: Logosfera; 2015. P. 2173—80].
- Вейн АМ, редактор. Расстройства сна. Санкт-Петербург: МИА; 1995. 160 с. [Vein AM, editor. *Rasstroisva sna* [Sleep disorders]. Saint-Petersburg: MIA; 1995. 160 p.]
- Karimi M, Hedner JH, Habel H, et al. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish traffic accident registry data. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):341-9. doi: 10.5665/sleep.4486.
- Amra B, Doralı R, Mortazavi S, et al. Sleep apnea symptoms and accident risk factors in Persian commercial vehicle drivers. *Sleep Breath*. 2012 Mar;16(1):187-91. doi: 10.1007/s11325-010-0473-x. Epub 2011 Jan 6.
- Корнелюк ОА, Макарина-Кибак ЛЭ, Еременко ЮЕ и др. Влияние CPAP-терапии на морфофункциональное и ультраструктурное состояние слизистой оболочки полости носа у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Медицинские новости. 2019;(4):60-3. [Kornelyuk OA, Makarina-Kibak LE, Eremenko YuE, et al. Effect of CPAP therapy on the morphofunctional and ultrastructural state of the nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Meditsinskii novosti*. 2019;(4):60-3. (In Russ.)].
- Higgins JS, Michael J, Austin R, et al. Asleep at the wheel—the road to addressing drowsy driving. *Sleep*. 2017 Feb 1;40(2). doi: 10.1093/sleep/zsx001.
- Литвин АЮ, Елфимова ЕМ, Чазова ИЕ. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: мнение экспертов. Системные гипертензии. 2018;15(2):77-8. [Litvin AYU, Elfimova EM, Chazova IE. CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension: expert opinion. *Sistemnye gipertenzii*. 2018;15(2):77-8. (In Russ.)].
- Liu SY, Perez MA, Lau N. The impact of sleep disorders on driving safety—findings from the second strategic highway research program naturalistic driving study. *Sleep*. 2018 Apr 1;41(4). doi: 10.1093/sleep/zsy023.
- Маркин АВ, Мартыненко ТИ, Шойхет ЯН. Аппаратное лечение синдрома обструктивного апноэ во сне. 2-летнее наблюдение. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(2):108-12. [Markin AV, Martynenko TI, Shoikhet YaN. Machine treatment of patients with obstructive sleep apnea. 2-years observation. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;26(2):108-12. (In Russ.)].
- Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, et al. Management of obstructive sleep apnea in commercial motor vehicle operators: recommendations of the AASM sleep and transportation safety awareness task force. *J Clin Sleep Med*. 2017 May 15;13(5):745-758. doi: 10.5664/jcs.m.6598.
- Lin CY, Shih TS, Liou SH, et al. Predictors for progression of sleep disordered breathing among public transport drivers: a 3-year follow-up study. *J Clin Sleep Med*. 2015 Apr 15;11(4):419-25. doi: 10.5664/jcs.m.4596.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the sleep heart health study. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2408-13. doi: 10.1001/archinte.165.20.2408.
- West SD, Downie B, Olds G, et al. A 4-week wait 'fast-track' sleep service is effective at establishing vocational drivers on continuous positive airway pressure. *Clin Med (Lond)*. 2017 Oct;17(5):401-2. doi: 10.7861/clinmedicine.17-5-401.
- Певзнер АВ, Байрамбеков ЭШ, Литвин АЮ и др. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):111-6. [Pevzner AV, Bairambekov ESh, Litvin AYU, et al. Results of the use of therapy with the creation of a constant positive air pressure in the upper respiratory tract in the treatment of patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;22(7):111-6. (In Russ.)].
- Tabrizi R, Moosazadeh M, Razzaghi A, et al. Prevalence of sleep quality disorder among Iranian drivers: a systematic review and meta-analysis. *J Inj Violence Res*. 2018 Jan;10(1):53-9. doi: 10.5249/jivr.v10i1.993. Epub 2018 Jan 22.
- Costa G, de Benedetto M. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): occupational health and other medical disciplines facing the problem. *Med Lav*. 2017 Aug 28;108(4):247-50. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6423.
- Ляшенко ЕА, Левин ОС. Расстройства сна в клинической практике. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2017;(1):22-8. [Lyashenko EA, Levin OS. Sleep disorders in clinical practice. *Sovremennaya terapiya v*

- psikhiatrii i nevrologii. 2017;(1):22-8. (In Russ.)).
30. Федорова ТН, Жарасбаева АК. Результаты первого этапа исследования «Синдром обструктивного апноэ сна у водителей». Актуальные проблемы адаптивной физической культуры и спорта: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Омск: СибГУФК; 2017. С. 57-63.
- [Fedorova TN, Zharasbaeva AK. *Rezultaty pervogo etapa issledovaniya «Sindrom obstruktivnogo apnoe sna u voditelei»*. Aktual'nye problemy adaptivnoi fizicheskoi kul'tury i sporta: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Results of the first stage of the study «Obstructive sleep apnea syndrome in drivers». Actual problems of adaptive physical culture and sport: materials of the all-Russian scientific and practical conference]. Omsk: SibGUFGK; 2017. P. 57-63].
31. Строева ОА. Режим труда и отдыха водителей транспортных средств как фактор обеспечения безопасности дорожного движения. Управление деятельностью по обеспечению безопасности дорожного движения (состояние, проблемы, пути совершенствования). Орел; 2017. С. 367-71.
- [Stroeva OA. *Rezhim truda i otdykha voditelei transportnykh sredstv kak faktor obespecheniya bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya. Upravlenie deyatel'nost'yu po obespecheniyu bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya (sostoyanie, problemy, puti sovershenstvovaniya)* [The mode of work and rest of drivers of vehicles as a factor of ensuring road safety. Road safety management (status, problems, ways of improvement)]. Orel; 2017. P. 367-71].
32. Ng MK, Yousuf B, Bigelow PL, van Eerd D. Effectiveness of health promotion programs for truck drivers: A systematic review. *Health Educ J*. 2015;74:270-86.
33. Wada H, Kimura M, Shirahama R, et al. Harmonizing work with the treatment and prevention of sleep disordered breathing in commercial motor vehicle drivers: implications for health and productivity management. *Ind Health*. 2019 Feb 5;57(1):3-9. doi: 10.2486/ind-health.2018-0083. Epub 2018 Oct 27.
34. Jeong I, Park JB, Lee KJ, et al. Irregular work schedule and sleep disturbance in occupational drivers-A nationwide cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 Nov 15;13(11):e0207154. doi: 10.1371/journal.pone.0207154. eCollection 2018.
35. Meuleners L, Frazer ML, Govorko MH, Stevenson MR. Obstructive sleep apnea, health-related factors and long distance heavy vehicle crashes in Western Australia: a case-control study. *J Clin Sleep Med*. 2015 Apr 15;11(4):413-8. doi: 10.5664/jcsm.4594.
36. Shattell M, Apostolopoulos Y, Collins C, et al. Trucking organization and mental health disorders of truck drivers. *Issues Ment Health Nurs*. 2012 Jul;33(7):436-44. doi: 10.3109/01612840.2012.665156.
37. Mathis J, Schreier D. Daytime sleepiness and driving behaviour. *Ther Umsch*. 2014 Nov; 71(11):679-86. doi: 10.1024/0040-5930/a000610.
38. Garbarino S, Guglielmi O, Campus C, et al. Screening, diagnosis, and management of obstructive sleep apnea in dangerous-goods truck drivers: To be aware or not? *Sleep Med*. 2016 Sep;25:98-104. doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.015. Epub 2016 Sep 13.
39. Evans KA, Yap T, Turner B. Screening commercial vehicle drivers for obstructive sleep apnea: tools, barriers, and recommendations. *Workplace Health Saf*. 2017 Oct;65(10):487-92. doi: 10.1177/2165079917692597. Epub 2017 Apr 17.
40. Lemke MK, Apostolopoulos Y, Hege A, et al. Can subjective sleep problems detect latent sleep disorders among commercial drivers? *Accid Anal Prev*. 2018 Jun;115:62-72. doi: 10.1016/j.aap.2018.03.012. Epub 2018 Mar 15.
41. Watson NF, Morgenthaler T, Chervin R, et al. Confronting drowsy driving: the American Academy of sleep medicine perspective. *J Clin Sleep Med*. 2015 Nov 15;11(11):1335-6. doi: 10.5664/jcsm.5200.
42. Dubey A, Bajaj DK, Mishra A, et al. Obstructive sleep apnea risk for driving license applicants in India – A community based study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018 Jan 1;31(1):25-36. doi: 10.13075/ijom.1896.01021. Epub 2017 Aug 31.
43. Alonderis A, Barbe F, Bonsignore M, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med*. 2008 May;9(4):362-75. doi: 10.1016/j.sleep.2007.05.008. Epub 2007 Aug 31.
44. Khazaie H, Ghadami MR, Masoudi M. The importance of obstructive sleep apnea screening in driving license application procedures. *J Inj Violence Res*. 2016 Jul;8(2):65-6. doi: 10.5249/jivr.v8i2.864. Epub 2016 Jul 8.
45. Federal motor carrier safety administration. DOT medical exam and commercial motor vehicle certification Washington: U.S. Department of transportation; 2015. <https://www.fmcsa.dot.gov/medical/driver-medical-requirements/dot-medical-exam-and-commercial-motor-vehicle-certification>
46. Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Arnaud M, et al. Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017 Oct 1;40(10). doi: 10.1093/sleep/zsx134.
47. American Thoracic Society: Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Nov;150(5 Pt 1):1463-73. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952578.
48. British Thoracic Society. Position statement: driving and obstructive sleep apnoea (OSA)/ Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). London, British Thoracic Society; 2014.
49. Ященко АВ. Проблема дорожно-транспортного травматизма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2018;(2):111-20. [Yashchenko AV. The problem of road traffic injuries in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2018;(2):111-20. (In Russ.)].
50. Yang G, Lai CS, Cichon J, et al. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*. 2014 Jun 6;344(6188):1173-8. doi: 10.1126/science.1249098.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
9.02.2020/20.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>
Шулаев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2073-2538>.
Мардиев А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1961-3766>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1)

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным нарушением ритма, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, и ее встречаемость будет только увеличиваться. Другая актуальная проблема современного здравоохранения — когнитивные нарушения (КН) и деменция, также характеризующиеся высокой распространенностью. По данным исследований, ФП и КН тесно взаимосвязаны: у пациентов с данным нарушением ритма сердца повышен риск как КН в целом, так и деменции, в частности и у них быстрее прогрессирует когнитивное снижение независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная/перманентная). Ассоциация КН и ФП во многом обусловлена общностью факторов риска, основными из которых считаются повышенное артериальное давление, атеросклеротическое поражение сосудов, наличие сахарного диабета и возраст. На сегодняшний день описаны конкретные патогенетические механизмы развития КН при ФП, указывающие на вовлеченность в когнитивное снижение при рассматриваемом нарушении ритма сердца и сосудистых, и нейродегенеративных изменений. К этим изменениям относятся наличие в анамнезе инсульта, хорошо известным фактором риска кардиоэмболического типа которого является ФП; микроэмболии и микрокровоизлияния; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный сдвиг, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальное неблагоприятное влияние на КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; оральные антикоагулянты.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1)

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a common rhythm disorder, especially in the elderly and senile people, and its incidence is expected to be only increasing. Another urgent problem of modern health care is cognitive impairment (CI) and dementia, which are also highly prevalent. Studies show that AF and CI are closely interrelated: patients with this heart rhythm disturbance are at increased risk for both CI in general and dementia in particular, their cognitive decline progresses faster regardless of whether AF is paroxysmal or permanent. The association between CI and AF is largely due to the commonality of risk factors, the main of which are considered to be elevated blood pressure, atherosclerotic vascular damage, diabetes mellitus, and age. To date, the specific pathogenetic mechanisms of CI development in AF have been described, indicating that both vascular and neurodegenerative changes are implicated in cognitive decline in the presence of cardiac arrhythmias in question. These changes include a history of stroke, the well-known risk factor for the cardioembolic type of which is AF; microembolism and microhemorrhage; predisposition to prothrombotic states; cerebral hypoperfusion and a proinflammatory shift associated with this arrhythmia. In addition, a potential adverse effect on CI can be produced by the use of antagonists of vitamin K, since the latter is an important trophic factor necessary for normal cognitive functioning.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia; oral anticoagulants.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое нарушение ритма сердца, которое встречается у 1–3% населения, особенно высока распространенность ФП у пожилых людей (8–10%), а также у пациентов с коморбидной патологией [1]. По эпидемиологическим данным, около 45% пациентов с этой аритмией — старше 75 лет [2]. Начиная с 90-х гг. прошлого столетия бремя ФП неуклонно растет. Так, в 2010 г. в мире общая численность больных с этим нарушением ритма сердца составляла 33,5 млн, а в 2016 г. она увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн [3]. Наблюдается и все более выраженное влияние ФП на прогноз у таких пациентов: с 1990 по 2010 г. количество лет с поправкой на нетрудоспособность возросло среди лиц обоего пола с ФП почти на 19% [1]. ФП ассоциируется с повышенной смертностью как у мужчин (отношение шансов, ОШ 1,5), так и у женщин (ОШ 1,9). Наличие ФП в 5 раз увеличивает риск возникновения инсульта, способствует развитию сердечной недостаточности, а также когнитивных нарушений (КН) и деменции [4]. Так, ФП служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении возникновения КН (отношение рисков, ОР 1,14; 95% доверительный интервал, ДИ 1,03–1,26), деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49) и снижения повседневной функциональной активности (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) [5].

КН также входят в число наиболее значимых проблем здравоохранения в XXI в. За последние десятилетия распространенность КН, как и ФП, имеет тенденцию к увеличению, в частности, с 1990 по 2016 г. число пациентов с деменцией возросло на 117% [6]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек, по прогнозам, к 2040 г. этот показатель может увеличиться более чем в 2 раза, достигнув 81 млн [7, 8]. Важнейшими связующими звеньями КН и ФП служат повышенный риск инсульта при этом нарушении ритма сердца, а также общность таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность, заболевания сосудов и возраст [9, 10].

В настоящее время появляется все больше сведений, доказывающих тесную ассоциацию КН и ФП, изучаются новые патогенетические механизмы их сосуществования. Большой интерес представляет роль оральных антикоагулянтов (ОАК) в поддержании нормального когнитивного функционирования у больных с ФП.

ФП как фактор риска развития КН и деменции

Известно, что у пациентов с ФП состояние когнитивных функций хуже, чем у лиц без данного нарушения ритма, это подтверждено в ряде работ [11–14]. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования ARIC-NCS [11], в котором анализировалась связь между развитием ФП и изменением состояния когнитивных функций, а также возникновением деменции в популяции на протяжении 20 лет наблюдения (с 1990–1992 по 2011–2013 гг.). Целью исследования ARIC [12] являлось изучение этиологии атеросклероза, его последствий, сочетания сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний в зависимости от пола, расы, места проживания и времени наблюдения. В исследовании участвовали жители четырех районов США в возрасте 45–64 лет. Визит включения проходил в 1987–1989 гг., последующие

три визита осуществлялись с интервалом в 3 года: визит 2 — в 1990–1992 гг., визит 3 — в 1993–1995 гг., визит 4 — в 1996–1998 гг., а визит 5 — уже в 2011–2013 гг. Исходные данные тестирования когнитивных функций были впервые получены в ходе визита 2, затем — во время визитов 4 и 5. Когнитивные функции определяли с помощью теста отсроченного воспроизведения слов, теста замены цифровых символов, теста интеллекта Векслера и теста оценки беглости речи. Оценка наличия или отсутствия деменции проводилась комитетом экспертов в ходе визита 5 на основании анализа результатов комплекса шкал — краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), клинической рейтинговой шкалы деменции, опросника функциональной активности, Z-оценки результатов батареи нейропсихологических тестов — и динамики показателей указанных когнитивных тестов в ряду во время визитов 2, 4 и 5. Результаты всех тестов преобразовывались в Z-оценку. В ARIC-NCS вошли 12 515 пациентов без ФП. Средний возраст больных составил 56,9±5,7 года, мужчин было 44%, СД страдали 15%, инсульт в анамнезе отмечен у 2%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 4%, антигипертензивные препараты принимали 32%. В течение наблюдения у 2106 пациентов возникла ФП, у 1157 — деменция. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе ишемический инсульт (ИИ), было установлено, что более выраженное снижение когнитивных функций имелось в группе пациентов с ФП — оно оказалось на 0,115 больше, чем в группе больных без данной аритмии (95% ДИ 0,014–0,215). Кроме того, возникновение ФП ассоциировалось с повышенным риском появления деменции (ОР 1,23; 95% ДИ 1,04–1,45).

Роль ФП как прогностически неблагоприятного фактора в отношении развития КН, деменции и снижения функциональной активности была продемонстрирована в post hoc-анализе исследований ONTARGET и TRANSCEND [13]. Отличительной чертой данных исследований являлось то, что в них включали пациентов высокого риска, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС), имевших в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА), заболевания периферических артерий, СД 2-го типа с наличием поражений органов-мишеней. Среди критериев невключения были исходно диагностированная ХСН, уровень артериального давления (АД) >160/100 мм рт. ст., протеинурия, повышение содержания в крови креатинина >265 мкмоль/л. Медиана наблюдения составляла 56 мес. Для осуществления post hoc-анализа всем пациентам исходно, через 2 года наблюдения, а также непосредственно перед заключительным визитом проводилось тестирование когнитивных функций с помощью КШОПС. В качестве критерия снижения когнитивных функций рассматривалось уменьшение суммарного балла на ≥3 по этой шкале по сравнению с исходными показателями. Критерием деменции являлось снижение суммарного балла по КШОПС ≤23 или подтвержденные специалистом тяжелые КН. В post hoc-анализ были включены 31 506 пациентов, средний возраст — 66,5±7,2 года, исходный балл по КШОПС — 27,7±2,9. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 48,5%, инсульт/ТИА — 21,0%, заболевания периферических артерий — 13,6%, СД — 37,2%. Из общего числа больных исходно ФП имела у 1016, за время наблюдения она развивалась еще у 2052. У пациентов с ФП и без таковой режимы антигипертензивной терапии статистически значимо не

различались. При post hoc-анализе было выявлено, что ФП ассоциируется с ухудшением когнитивных функций (ОР 1,14; 95% ДИ 1,14–1,49), развитием новых случаев деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49), утратой независимости (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) и повышением вероятности направления больного в дом престарелых (ОР 1,53; 95% ДИ 1,31–1,79). Результаты сохраняли статистическую значимость в подгруппах пациентов как с инсультом в анамнезе, так и без него: ОР для составной конечной из четырех указанных исходов — соответственно 1,18 (95% ДИ 1,05–1,33) и 1,21 (95% ДИ 1,10–1,33); у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, — ОР 1,20 (95% ДИ 1,08–1,32).

В 2019 г. вышел метаанализ A. Saglietto и соавт. [14], в котором анализировался риск развития деменции у пациентов с ФП с поправкой на наличие инсульта или ТИА в анамнезе. В него было включено 5 проспективных наблюдательных исследований, объединивших в общей сложности 61 008 пациентов (от 3045 до 31 506), медиана наблюдения — 12,5 года. Средний возраст больных составлял 67 лет, ФП имели 76%, АГ в анамнезе — 32%, СД — 10%, ХСН — 3%. В результате обнаружено, что ФП ассоциировалась с повышенным риском появления деменции (ОР 1,28; 95% ДИ 1,17–1,41) у пациентов как с исходным наличием ФП, так и с ФП, возникшей за время наблюдения. Данные, подтверждающие негативную прогностическую значимость ФП в отношении КН и деменции, получены и в других метаанализах [15–17].

Риск развития КН/деменции при пароксизмальной и постоянной/перманентной формах ФП

Есть сведения о некоторых отличиях влияния пароксизмальной и постоянной/перманентной форм ФП на когнитивные функции, однако в целом этот вопрос остается спорным и требует дальнейшего изучения. Так, F. Gaita и соавт. [18] изучали взаимосвязь уровня когнитивного функционирования и наличия «немых» инфарктов в зависимости от формы ФП — пароксизмальной либо персистирующей. Контрольную группу составили пациенты с синусовым ритмом. Основными критериями исключения были наличие заболевания клапанов сердца, острый коронарный синдром в течение предшествующих 3 мес, инсульт/ТИА в анамнезе, ранее проведенная процедура транскатетерной абляции. На этапе скрининга пациентов тестировали с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Больных с признаками деменции (≤ 24 баллов по КШОПС) и/или депрессии (≥ 10 по шкале депрессии) из исследования исключали. Всем участникам исследования проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для исключения стенозирующего поражения экстракраниального отдела магистральных артерий головы с нарушением локальной гемодинамики (стеноз $\geq 70\%$) во всех случаях выполняли ультразвуковое ангиосканирование каротидных и позвоночных артерий. Когнитивные функции оценивали с помощью повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса. В исследование вошли 270 пациентов, которые были распределены на три равные группы — пароксизмальной ФП, персистирующей ФП и контрольную. Средний возраст больных составлял от 59 лет до 61 года, сопутствующую АГ имели 50–52% пациентов, СД — 5,6–7,8%, ИБС — 3,3–4,4%.

Длительность пароксизмальной и персистирующей ФП достигала соответственно $84,2 \pm 70,4$ и $85,2 \pm 91,2$ мес. Обнаружено, что по крайней мере один лакунарный инфаркт имели 83% пациентов с пароксизмальной ФП и 92% с персистирующей ФП ($p=0,59$ между группами ФП), 46% пациентов контрольной группы ($p<0,01$ между группами пациентов с ФП и группой пациентов с синусовым ритмом). В среднем в группе персистирующей ФП по сравнению с группой пароксизмальной ФП имелось большее число очагов гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) — соответственно $41,1 \pm 28,0$ и $33,2 \pm 22,8$ ($p=0,04$). В контрольной группе общее число ГИБВ составило $12,0 \pm 26,7$ ($p<0,01$ по сравнению с каждой из групп ФП). Наличие ФП являлось сильным независимым предиктором формирования новых ГИБВ (скорректированное ОШ 7,2; 95% ДИ 2,3–22,3; $p=0,001$). Суммарный балл при оценке когнитивных функций повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса был ниже у пациентов как с пароксизмальной ($86,2 \pm 13,8$ балла), так и с персистирующей ($82,9 \pm 11,5$ балла) ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом ($92,4 \pm 15,4$ балла; $p<0,01$); статистически значимых различий между двумя группами пациентов с ФП не обнаружено ($p=0,08$). Единственным когнитивным доменом, по которому имелись значимые различия ($p=0,04$) между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП, служили зрительно-пространственные навыки; средний балл по данному когнитивному домену составил соответственно $89,9 \pm 18,2$ и $84,8 \pm 14,8$.

В другом кросс-секционном исследовании [19] изучалось влияние ФП на когнитивные функции, возникновение очагов ГИБВ и выраженность атрофии гиппокампа. В работу включали жителей Мюнстера (Германия) в возрасте 35–85 лет, не имевших в анамнезе инсульта, прочих серьезных неврологических заболеваний и не принимавших психотропные препараты. Критериями исключения служили также наличие у больного деменции и/или депрессии, для выявления которых на этапе скрининга проводилось тестирование с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Пациентов, набравших по данным шкалам соответственно <25 и/или >17 баллов, в исследование не включали. Всем вошедшим в исследование пациентам выполняли МРТ с силой магнитного поля 3Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для оценки выраженности атрофии анализировали объем гиппокампальной области головного мозга как наиболее чувствительной к воздействию сосудистых и иных неблагоприятных факторов. Нейропсихологическая оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов: теста на слухоречевую память, теста Струпа, теста замены цифр символами, теста построения маршрута, теста категориальных ассоциаций, теста воспроизведения цифр в шкале памяти Векслера и теста комплексной фигуры Рея–Остеррица. В анализ вошли данные 87 пациентов с ФП и 446 больных без ФП, средний возраст в группах составил соответственно 60 ± 12 и 64 ± 7 лет; АГ имели 47,1 и 34,5%, СД — 10,3 и 3,4%, ИБС — 17,2 и 6,1% пациентов. Пароксизмальной формой ФП страдали 54% больных, персистирующей или перманентной — 42,5%, точных данных о типе ФП не было у 3,4%. Результаты когнитивных тестов и данные МРТ в зависимости от наличия ФП анализировались с помощью пошаговых регрессионных моделей и использования Z-оценок. Авторы установили, что пациенты с ФП хуже выполняли тесты

оценки памяти (коэффициент регрессии $\beta = -0,115$; $p < 0,01$), как и тесты на внимание и управляющие функции ($\beta = -0,105$; $p < 0,01$). В дополнение к этому у пациентов с персистирующей/перманентной ФП по сравнению с больными с пароксизмальной ее формой наблюдалась тенденция ($p = 0,062$) к снижению памяти. У больных с ФП в целом отмечалось также снижение объема гиппокампа по сравнению с лицами без ФП ($\beta = -0,272$; $p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами в числе очагов ГИБВ не обнаружено.

Можно сделать вывод, что КН имеют примерно одинаковую выраженность как при пароксизмальной, так и при постоянной/перманентной ФП, иными словами, любой тип данной аритмии негативно сказывается на состоянии когнитивных функций. Однако для более определенного вывода требуются дальнейшие исследования.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи ФП и КН

Взаимосвязь ФП и КН опосредуется множеством механизмов [1]. С одной стороны, они имеют общие факторы риска, как указывалось выше, с другой — существуют и иные, объединяющие эти состояния патогенетические звенья, что подтверждается рядом исследований, в которых ассоциация ФП с КН являлась независимой от предшествующего инсульта и сопутствующих заболеваний (АГ, ХСН и СД). Основными причинами развития КН на фоне ФП являются сосудистые факторы риска, но существует и ряд других причин.

Прежде всего, ФП — один из главных факторов риска развития ИИ. У пациентов, перенесших первый инсульт, деменция развивается приблизительно в 10% случаев, при повторных инсультах этот показатель может достигать 30–40% [1]. Предполагается, что в раннем периоде инсульта возникновение КН и деменции определяется взаимодействием между очагом поражения и пластичностью нейрофизиологических процессов в ЦНС, в то время как деменция в поздние сроки после инсульта вызвана наличием сопутствующей тяжелой спорадически проявляющейся болезни малых сосудов и в меньшей степени субклинически протекающей болезни Альцгеймера. Существенную роль при этом играет собственно факт повторного инсульта, как и число инсультов, поскольку у таких пациентов крайне высока вероятность разрыва функциональных связей в головном мозге, отвечающих за когнитивный статус [20].

КН у больных с ФП могут быть обусловлены и развитием микроэмболий и микрокровоотечений [1], которые вызывают возвратные эпизоды повреждения вещества головного мозга, способствуя формированию «немых» микроинфарктов и снижению уровня когнитивного функционирования. В исследование V. Jacobs и соавт. [21] было включено 2605 пациентов с ФП, которые получали варфарин и не имели в анамнезе инсульта/ТИА и деменции (средний возраст $73,7 \pm 10,8$ года). Первичной конечной точкой являлось сочетание различных типов деменции и их взаимосвязь со временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в целевом терапевтическом диапазоне. Медиана наблюдения составляла 4 года (максимальная длительность до 9,9 года). За это время деменция возникла у 109 пациентов: сенильная — у 37%, сосудистая — у 8%, деменция при болезни Альцгеймера — у 64%. Было установлено, что по

сравнению с пациентами, у которых МНО находилось в целевом диапазоне $>75\%$ времени, у пациентов с меньшими значениями этого показателя статистически значимо возрастал риск развития деменции: при времени нахождения МНО в целевом диапазоне $\leq 25\%$ — ОР=5,34 ($p < 0,0001$), 26–50% — ОР=4,1 ($p < 0,0001$), 51–75% — ОР=2,57 ($p = 0,001$). Также авторы установили, что при увеличении на 1% времени нахождения МНО на уровне $>3,0$ риск деменции повышается на 1,8% ($p = 0,005$), и наоборот, каждый процент времени нахождения МНО на уровне $<2,0$ сопровождается увеличением риска деменции на 1,7% ($p = 0,001$). Сходным образом еще в одном исследовании [22] было показано, что при нахождении МНО $>25\%$ времени на уровне $>3,0$ вероятность развития деменции возрастает в 2,4 раза ($p = 0,04$). Представленные данные подтверждают предположение о роли микрокровоизлияний как одного из патогенетических звеньев развития КН и деменции при ФП.

Следующим возможным механизмом возникновения КН у пациентов с ФП является предрасположенность к протромботическому состоянию, обусловленная не только стазом крови в полостях сердца (в первую очередь в ушке левого предсердия), но и нарушением гемостатической функции крови и склонностью к гиперкоагуляции и избыточному образованию тромбина и фибрина. Так, в M. Barber и соавт. [23] показали, что у больных с ФП, у которых возникла деменция, после поправки на возраст наблюдается тенденция к увеличению содержания маркеров коагуляции, таких как D-димер, фрагменты протромбина 1 + 2, комплексов тромбин-антитромбин, по сравнению с пациентами с ФП без деменции. В этой работе также обнаружена тенденция ($p = 0,08$) к снижению риска деменции у пациентов с ФП, получающих варфарин.

В развитии КН при ФП может иметь значение и частота сердечных (желудочковых) сокращений (ЧСС). Например, есть данные [24], что высокая (>90 уд/мин) или низкая (<50 уд/мин) ЧСС при наличии ФП является предиктором деменции (ОР 7,70; 95% ДИ 1,10–14,20; $p = 0,03$), в отсутствие же ФП такие показатели ЧСС статистически значимого влияния на риск деменции не оказывают (ОР 1,85; 95% ДИ 0,78–4,47; $p = 0,15$). Потенциальное влияние бради- и тахикардии в условиях ФП на когнитивное функционирование, вероятнее всего, реализуется посредством возникновения эпизодов гипоперфузии либо критического повышения давления в системе церебральных артерий (последнее может быть связано с нарушением рефлекторных демпферных механизмов регуляции гемодинамики на фоне повышенной ЧСС, опосредоваться различным ударным объемом от одного сердечного цикла к другому) [1].

Церебральная гипоперфузия при ФП, обусловленная как гемодинамически неэффективной насосной функцией сердца на фоне тахикардии, так и брадисистолической формой аритмии с наличием пауз между сокращениями, может не только способствовать непосредственно ишемии вещества головного мозга и, как следствие, возникновению КН, но и стать триггером нейродегенеративных процессов [1]. Это обусловлено тем, что в условиях гипоперфузии активируются ферменты, участвующие в синтезе β -амилоида, и снижается клиренс последнего, тем самым создаются условия для увеличения сенильных бляшек и прогрессирования амилоидной нейроангиопатии [25]. Более того, снижение церебрального кровотока может интенсифицировать обра-

зование тау-белка напрямую через растормаживание тау-фосфорилирующих ферментов, а также косвенно посредством амилоидогенеза [25]. Тем не менее пока данных о непосредственном связующем звене между ФП и болезнью Альцгеймера недостаточно и предполагается, что ФП может служить фактором, снижающим порог между исходно субклиническим течением этой болезни и ее манифестацией [25]. В то же время гипоперфузия при ФП вносит существенный вклад и в сосудистый компонент КН, особенно при наличии инфарктов мозга кардиоэмболической этиологии. Поэтому можно ожидать, что использование антикоагулянтов при ФП будет благоприятно влиять на сосудистый компонент КН, тогда как контроль сердечного ритма и ЧСС — уменьшать процессы нейродегенерации.

К нейрососудистой дисфункции и потенциально к КН при ФП могут предрасполагать оксидативный сосудистый стресс и провоспалительные процессы в ЦНС [1]. Как известно, ФП ассоциируется с повышением уровня ряда воспалительных цитокинов — СРБ, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 2 и 6. Это, в свою очередь, ведет к протромботическому состоянию, на борьбу с которым прежде всего и направлены усилия врачей и которое служит источником осложнений (от микроэмболий головного мозга до тяжелых кардиоэмболических инсультов) [26]. Как уже указывалось, и те, и другие ишемические события играют важную роль в развитии КН.

В экспериментальных работах [5] показано, что потенциально связь между воспалением и деменцией может осуществляться через сигнальный путь с участием сфингозин-1-фосфата, оказывающего провазоконстрикторное действие на уровне ЦНС. Центральное место здесь занимают сфингозинкиназа-1 и молекулы, повышающие ее активность, в частности ФНО α . Сфингозинкиназа-1 фосфорилирует сфингозин в сфингозин-1-фосфат, последний способен индуцировать критическую гипоперфузию вещества головного мозга и, как доказано в ряде исследований [1], ассоциируется с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Провоспалительный шифт при ФП

способствует тромбообразованию также и через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию тромбоцитов и повышение экспрессии фибриногена.

Нельзя исключить также влияние препаратов, применяемых при ФП, на когнитивные функции. Это в первую очередь касается антагонистов витамина К (АВК). Витамин К — важный трофический фактор, необходимый для нормального когнитивного функционирования в ходе физиологического старения [27]. Результаты экспериментальных исследований указывают на возможную роль дефицита витамина К в развитии и прогрессировании КН, поскольку при его недостатке повышается уровень церамидов в веществе гиппокампа, имеющего важнейшее значение для пространственной памяти [27]. Известно также, что церамиды оказывают токсическое действие на ткани и повышение их концентрации встречается при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера [1].

Полагают, что связь между ФП и КН может быть генетически детерминирована, но это предположение требует дальнейшего изучения [1].

Заключение

В настоящее время связь между ФП и повышением риска развития КН не вызывает сомнений — роль этого нарушения ритма как предиктора когнитивного снижения доказана в многочисленных исследованиях и метаанализах [11–17], установлены конкретные патогенетические механизмы, опосредующие такую ассоциацию. Среди них ведущую роль играют наличие в анамнезе инсульта, возникновение микроэмболий и микрокровоизлияний; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный шифт, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальные неблагоприятные эффекты в отношении КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? *Angiology*. 2020 Jul;71(6): 498–519. doi: 10.1177/0003319720910669. Epub 2020 Apr 1.
2. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):145–54. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021. Epub 2018 Jan 9.
3. Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(3):252–61. doi: 10.1007/s40471-018-0159-7. Epub 2018 Jul 7.
4. Gallinoro E, D'Elia S, Prozzo D, et al. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: From the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 13; 55(9):587. doi: 10.3390/medicina55090587.
5. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):408–19. doi: 10.1093/europace/eux031.
6. Da Silva RMFL, Miranda CM, Liu T, Tse G, Roevers L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci*. 2019 Jan 31;13:18. doi: 10.3389/fnins.2019.00018. eCollection 2019.
7. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171–81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
8. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019;(9):8–13.
9. [Parfenov VA. Combination and mutual influence of Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology. *Meditsinskii sovet*. 2019;(9): 8–13. (In Russ.)].
10. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 2;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258. eCollection 2018.
11. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский Совет. 2017;(1S):6–12.
12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S): 6–12. (In Russ.)].

11. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 7;7(6):e007301. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
12. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol.* 1989 Apr;129(4):687-702.
13. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012 Apr 3;184(6):E329-36. doi: 10.1503/cmaj.111173. Epub 2012 Feb 27.
14. Saglietto A, Matta M, Gaita F, et al. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart.* 2019 May 2;6(1):e000984. doi: 10.1136/openhrt-2018-000984. eCollection 2019.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
16. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018 Mar;28(1):1-15. doi: 10.1007/s11065-017-9359-z. Epub 2017 Aug 30.
17. Liu DS, Chen J, Jian WM, et al. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Geriatr Cardiol.* 2019 Mar;16(3):298-306. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006.
18. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 19;62(21):1990-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074. Epub 2013 Jul 10.
19. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(17):2125-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341. Epub 2008 Jul 29.
20. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42. [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
21. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2206-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013. Epub 2014 Aug 9.
22. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent Is Associated With Long-Term Risk of Dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Nov;26(11):1180-86. doi: 10.1111/jce.12776. Epub 2015 Sep 28.
23. Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2004 Nov;2(11):1873-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00993.x.
24. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3-4):143-8. doi: 10.1159/000342195. Epub 2012 Sep 12.
25. Ihara M, Washida K. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(1):61-72. doi: 10.3233/JAD-170970.
26. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2263-70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
27. Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, et al. Lifelong low-phyllquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr.* 2011 Aug;141(8):1495-501. doi: 10.3945/jn.110.137638. Epub 2011 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога

Косивцова О.В.¹, Платов М.П.², Кочетов С.А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ГБУЗ «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 105064, Москва, ул. Казакова, 17А, стр. 1

Когнитивные нарушения (КН) и дистальная полиневропатия представляют собой наиболее частые неврологические осложнения сахарного диабета (СД) и зависят не только от тяжести и длительности гипергликемии, но и от наличия сопутствующих заболеваний. Пациенты с СД имеют одно и более сопутствующих заболеваний, которыеотягощают течение друг друга, а их совместная коррекция улучшает состояние и качество жизни пациента. При ведении пациентов с СД необходим мультидисциплинарный подход с момента установления диагноза для профилактики и выявления основных осложнений, оптимизации лекарственной терапии, применения нефармакологических методов лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет; неврологические осложнения; диабетическая невропатия; умеренные когнитивные расстройства; деменция; лечение; альфа-липоевая (тиоктовая) кислота.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ, Платов МП, Кочетов СА. Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):111–116.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-111-116

Cognitive impairment and distal polyneuropathy in a patient with diabetes mellitus in neurological outpatient practice

Kosivtsova O.V.¹, Platov M.P.², Kochetov S.A.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosofsky Institute of Clinical Medicine, A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²City Polyclinic Forty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²17A, Kazakov St., Build. 1, Moscow 105064, Russia

Cognitive impairment (CI) and distal polyneuropathy are the most common neurological complications of diabetes mellitus (DM) and depend not only on the severity and duration of hyperglycemia, but also on the presence of concomitant diseases. Patients with DM have one or more concomitant diseases that deteriorate the course of each other, and their joint correction improves the patient's status and quality of life. Management of DM patients requires a multidisciplinary approach at the time of diagnosis in order to prevent and identify major complications, to optimize drug therapy, and to use non-pharmacological treatments.

Keywords: diabetes mellitus; neurological complications; diabetic neuropathy; moderate cognitive impairment; dementia; treatment; alpha lipoic (thioctic) acid.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV, Platov MP, Kochetov SA. Cognitive impairment and distal polyneuropathy in a patient with diabetes mellitus in neurological outpatient practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-111-116

В последние годы ВОЗ фиксирует увеличение продолжительности жизни и снижение смертности, что приводит к увеличению числа пожилых людей, страдающих двумя и более хроническими заболеваниями [1, 2]. По данным статистики, каждый 4-й взрослый имеет минимум два, а более половины пожилых людей — три и более хронических заболевания [3]. Множественные хронические заболевания значительно усложняют ведение пациентов, отягощая друг друга, а лечение одной патологии может вызвать обострение другой. Существующие руководства нацелены на лечение пациентов с одним заболеванием, что приводит к фраг-

ментации ведения пациентов, имеющих два и более хронических заболевания, а также к полипрагмазии.

Наиболее часто у пациентов среднего и старшего возраста диагностируются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [4]. СД в результате развития нефропатии, диабетической и кардиальной автономной невропатии ухудшает течение АГ и является фактором риска сердечных заболеваний. Недавние исследования продемонстрировали общие патофизиологические черты СД и сердечной недостаточности, а данные эпидемиологических исследований указывают на продолжающийся рост числа пациентов,

страдающих СД, АГ и сердечной недостаточностью [4, 5]. В свою очередь, АГ отягощает течение СД и ускоряет появление осложнений, связанных с нарушением функции сосудов сердца, почек, сетчатки глаза, периферической нервной системы и ЦНС. Только совместная терапевтическая коррекция этих состояний улучшает прогноз и качество жизни пациентов с мультиморбидностью, позволяет отсрочить развитие осложнений и требует особого подхода к назначению лекарственных средств. По данным исследований, каждый 2-й пациент старше 65 лет регулярно принимает пять и более лекарственных препаратов, поэтому необходимы мультидисциплинарный подход, регулярный контроль и пересмотр всех принимаемых лекарств, отмена несущественных назначений и использование нефармакологических методов лечения [6, 7].

Наиболее частыми неврологическими осложнениями СД считаются повреждение головного мозга и периферической нервной системы. При СД как 1-го, так и 2-го типа распространенность неврологических осложнений варьируется в зависимости от тяжести и продолжительности гипергликемии [8].

Когнитивные нарушения при сахарном диабете

СД — корригируемый фактор риска развития КН и деменции; длительная гипергликемия, эпизоды гипогликемии, сопутствующая АГ увеличивают риск возникновения сосудистой деменции [9]. Предполагается прямая связь гипергликемии с атрофией гиппокампа и ухудшением клиренса амилоида, что ассоциируется с болезнью Альцгеймера [10]. Недавний систематический обзор 14 исследований (n=2,3 млн, более 100 тыс. случаев деменции) показал, что СД на 60% повышает риск развития сосудистой деменции и на 40% — несосудистой деменции [11]. Умеренные КН и деменция чаще диагностируются при СД 2-го типа, чем при СД 1-го типа. Самый высокий риск развития деменции продемонстрирован у пациентов с инсулинозависимым СД. Выраженность КН напрямую зависит от тяжести СД и гипергликемии, пациенты с нарушением толерантности к глюкозе также имеют повышенный риск развития деменции [11].

Патофизиология КН на фоне СД сложна и до конца не изучена, обсуждаются изменения в сосудистой стенке, усиление воспалительного и окислительного стресса, дефекты метаболизма и регуляции митохондрий [8–10].

СД в сочетании с другими сосудистыми факторами риска (дислипидемия, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни) приводит к изменению и утолщению сосудистой стенки мелких артерий по типу липогиаиноза и атероматоза, периваскулярному отложению гемосидерина [8, 10]. Страдают преимущественно мелкие пенетрирующие артерии головного мозга, кровоснабжающие область вокруг боковых желудочков. В белом веществе головного мозга возникают диффузные изменения и мелкие лакунарные инфаркты [8, 9].

При СД эндотелиальная дисфункция связана с накоплением в сосудистой стенке токсичных липидов, или агрегированных белков. Белковые отложения на стенках кровеносных сосудов повреждают эндотелиальные клетки, увеличивают выработку активных форм кислорода и ухудшают выработку сосудорасширяющих веществ, что снижает мозговой кровоток. Замедленный кровоток может привести к

гипоксическому повреждению нейронов. Повышенная продукция активных форм кислорода может оказывать дополнительное негативное влияние на клеточные структуры и активировать матричные металлопротеиназы, индуцирующие реорганизацию цитоскелета и ремоделирование сосудов. Реорганизация цитоскелета увеличивает проницаемость капилляров, истощает энергетические ресурсы и изменяет жизнеспособность нейронов [12].

При длительной гипергликемии нейроны повреждаются в результате активации окислительного стресса. Каскад патологических реакций вызывает образование токсичных для ферментных белков свободных радикалов, которые повреждают ДНК, липиды клеточных мембран и митохондрии и инактивируют защитные антиоксиданты. Дисфункция эндотелия сосудов усиливает воспалительные медиаторы, которые способствуют нарушению гематоэнцефалического барьера, в результате чего паренхима мозга подвергается нейротоксическому воздействию и индуцируется аномальная активность нейронов [12].

В экспериментальных моделях, помимо нарушения сосудистой стенки, гематоэнцефалического барьера, повреждения нейронов, наблюдались процессы демиелинизации, уменьшения объема белого вещества и изменения синтеза нейротрансмиттеров головного мозга [12].

Накопленные данные показывают роль амилина, гормона β -клеток поджелудочной железы, секретируемого совместно с инсулином, в генезе КН у пациентов с СД. Большинство пациентов с СД 2-го типа имеют отложения агрегированного амилина в островках поджелудочной железы, почках, сердце и головном мозге [13].

В клинической практике важными являются как можно более ранняя диагностика КН (на стадии умеренных КН) и их своевременное лечение. Умеренные КН, связанные с СД, наблюдаются во всех возрастных группах — от молодых людей и даже подростков до пожилых. Подавляющее большинство пациентов с СД, у которых развивается деменция, старше 65 лет. Характерно медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций — в течение 15 лет и более [14]. КН у пациентов диагностируются уже при изменениях вещества головного мозга и часто сопровождаются эмоциональными расстройствами в виде эмоциональной лабильности, повышенной тревожности, синдрома хронической усталости, сниженного фона настроения [5]. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с СД выявляются преимущественно снижение скорости обработки информации, ухудшение памяти на текущие события, внимания и исполнительных функций [12]. В рутинной клинической практике для определения КН принято использовать два скрининговых теста — Монреальскую шкалу оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [8–12].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаруживаются типичные признаки церебрального поражения мелких сосудов — небольшие (<15 мм) очаги в белом веществе головного мозга; диффузный гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга вокруг желудочков; небольшие (<10 мм) округлые очаги гипointенсивного сигнала в режиме DWI, соответствующие областям отложения гемосидерина, и атрофия коры головного мозга [8, 10, 12].

При ведении пациентов с СД неврологам рекомендуется регулярно осуществлять тестирование когнитивного статуса с помощью скрининговых шкал (КШОПС, МоСА), так как КН отягощают течение СД: ухудшается самоконтроль гликемии, возникают эпизоды тяжелой гипогликемии, повышаются частота госпитализаций и риск сердечно-сосудистых событий. Подход к терапии в этих случаях не отличается от такового у пациентов с КН без СД и включает адекватную коррекцию сосудистых факторов риска независимо от возраста пациента, изменение образа жизни, увеличение физической активности, назначение антидементных препаратов. Несколько исследований показали, что с улучшением гликемического контроля замедляется скорость атрофии головного мозга, однако это не приводит к улучшению когнитивных функций [15, 16].

Дистальная полиневропатия нижних конечностей

Дистальная полиневропатия — осложнение, которое развивается у 50% пациентов с СД и преддиабетом и у 30% может привести к хроническому болевому синдрому, язве и ампутации конечности [17]. Согласно эпидемиологическим данным, диабетическая полиневропатия является причиной примерно 50% случаев синдрома диабетической стопы, тогда как ангиопатия периферических артерий — лишь 15% таких случаев, а сочетание полиневропатии и ангиопатии — 35% случаев [17, 18]. В настоящее время отсутствуют эффективные стратегии скрининга диабетической полиневропатии, что приводит к ее поздней диагностике и развитию тяжелых осложнений [19].

Обсуждаются различные патогенетические концепции развития полиневропатии у пациентов с СД. В первую очередь повреждаются дистальные отделы длинных миелиновых и немиелинизированных сенсорных аксонов с относительным сохранением моторных аксонов. Дистальная симметричная полиневропатия морфологически не отличается от других метаболических невропатий, однако при этой патологии уже на ранних стадиях дополнительно наблюдаются аномалии сосудистой стенки по типу сосудистой микроангиопатии, и степень поражения сосудистой стенки соответствует тяжести клинических проявлений [20, 21]. В развитии заболевания основную роль играют метаболические и сосудистые факторы, которые взаимосвязаны и отягощают друг друга [20–22]. Главными причинами поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, обусловленные гипергликемией, накоплением продуктов гликирования, сорбитола, запуском каскада оксидативного стресса, а также изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии [23, 24]. По современным представлениям, метаболические и сосудистые нарушения при СД вызваны в первую очередь оксидативным стрессом [24, 25]. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деструкцию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток [22].

В клинической картине преобладают симметричные чувствительные расстройства в виде снижения или потери вибрационной и/или поверхностной чувствительности,

субъективных парестезий, снижаются сухожильные рефлексы. Наиболее неприятным для пациентов является ощущение жжения в нижних конечностях, которое обычно возникает в ночное время и значительно ухудшает качество жизни. Моторная невропатия, которая развивается вслед за чувствительными расстройствами, проявляется атрофией мелких мышц стоп, что приводит к перераспределению нагрузки на стопы — наибольшее давление испытывают плюсневая кость и область пятки. Вегетативные нарушения вызывают сухость кожных покровов, снижение защитной функции кожи. На поздних стадиях заболевания возникают трофические язвы.

На амбулаторном приеме невролога стандартная оценка должна включать определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона и/или микрофиламента. Значимыми факторами риска являются снижение ощущения тепла/холода, болевой чувствительности, ахиллова рефлекса. Всем пациентам с полиневропатией необходимо выполнить анализы крови с определением уровня креатинина, тиреотропного гормона, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, иммуноэлектрофорез для исключения других причин полиневропатии [23–26].

Таким образом, в генезе повреждения периферической нервной системы у пациентов с СД лежат дисметаболические и сосудистые нарушения. Поражение головного мозга, которое проявляется сосудистыми КН, также объясняется повреждением мелких пенетрирующих артерий головного мозга в виде липогиалиноза и атероматоза на фоне СД и АГ. Знание этиологии и патогенеза неврологических осложнений СД помогает определить принципы ведения таких пациентов.

Терапия

Роль гликемического контроля в профилактике диабетической полиневропатии и сосудистых нарушений, а также в замедлении прогрессирования имеющихся расстройств установлена для пациентов с СД 1-го типа и предполагается у пациентов с СД 2-го типа. [25, 26]. В первую очередь необходимо ведение пациентов эндокринологами для нормализации уровня глюкозы, подбора диеты, определения уровня регулярной физической нагрузки.

Другим направлением лечения является коррекция сосудистых факторов риска. Контроль уровня артериального давления (АД), липидов, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки могут замедлить или остановить прогрессирование неврологических осложнений СД [25]. Использование аспирина от 75 до 162 мг/сут способствует снижению риска повторного инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с СД [27]. Прием аспирина в качестве первичной профилактики инсульта в настоящее время не показан, требуется индивидуальный подход для оценки потенциальной пользы и риска возможных геморрагических осложнений [28]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует назначение аспирина для вторичной профилактики инсульта, инфаркта, а также у пациентов, перенесших шунтирование, имеющих заболевания периферических сосудов и ишемическую болезнь сердца (ИБС). В качестве первичной профилактики целесообразно использование аспирина при повышенном сердечно-сосудистом риске у пациентов стар-

ше 50 лет, у которых есть хотя бы один дополнительный фактор риска: курение, гипертония, ожирение, альбуминурия, дислипидемия. Двойная антитромбоцитарная терапия показана на срок до 1 года после острого коронарного синдрома [29].

Раннее и эффективное лечение повышенного АД необходимо как для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, так и для снижения скорости прогрессирования диабетической нефропатии. Рекомендовано поддерживать целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. Снижение АД у пациентов, адаптированных к его высоким цифрам, должно быть медленным и поэтапным — ≤10 мм рт. ст. на протяжении месяца. В качестве начальной монотерапии рекомендовано использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны [30]. Другие антигипертензивные препараты могут быть добавлены, если целевые значения АД не достигнуты. При умеренно повышенной альбуминурии рекомендовано назначение бета-блокаторов. У пациентов с хронической почечной недостаточностью или сердечной недостаточностью возможно присоединение петлевых диуретиков [30].

Необходим тщательный контроль липидных нарушений каждые 5 лет у лиц моложе 40 лет и ежегодно у лиц старше 40 лет. Лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рекомендовать изменение образа жизни и прием статинов даже при нормальных значениях липопротеинов низкой плотности [30].

Особый интерес представляют синергидные роли этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), магния и пиридоксина у пациентов с неврологическими осложнениями СД, особенно при поражении ЦНС, проявляющемся КН, психоэмоциональными нарушениями (астенией, сниженным фоном настроения, эмоциональной лабильностью). Комбинация ЭМГПС (125 мг), витамина В₆ (10 мг) и магния лактата (315, 9 мг) представлена в отечественном препарате МексигВ 6 и обладает антиоксидантным, мембранопротективным, антигипоксическим, ноотропным, анксиолитическим и стресс-протективным эффектом. МексигВ 6 обеспечивает защиту нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживания избытка гомоцистеина и снижает риск развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, ИБС. МексигВ 6, активируя рецепторы ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты и дофамина, улучшает когнитивные функции, нейромышечную передачу, снижает уровень тревоги. Препарат нормализует метаболизм липидов и глюкозы благодаря уменьшению гипергликемии и улучшению переработки жиров [31].

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии диабетической полиневропатии предполагает, что основными препаратами при этом заболевании являются антиоксиданты. Во всем мире наиболее широко используется альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [32], которая относится к естественным липофильным антиоксидантам. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК действует на основные механизмы развития диабетической невропатии: уменьшает оксидативный стресс, улучшает утилизацию глюкозы, состояние сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [32, 33]. На отечественном рынке АЛК представлена препаратом Тиолепта, который используется на протяжении многих лет

В нескольких проспективных плацебо-контролируемых исследованиях изучали АЛК (внутривенная и/или пероральная форма) у пациентов с болезненной диабетической полиневропатией [34–37]. В первоначальном исследовании ежедневное внутривенное введение АЛК в течение 3 нед приводило к уменьшению боли, парестезии и онемения по сравнению с вливаниями плацебо [35]. Во втором исследовании пероральная форма АЛК (600, 1200 или 1800 мг/сут) по сравнению с плацебо была изучена у 181 пациента с СД и симптоматической дистальной симметричной полиневропатией [37]. Все три дозы АЛК способствовали снижению общего балла симптомов полиневропатии (сумма баллов колющей боли, жгучей боли, парестезии и онемения во сне) по сравнению с плацебо. Уменьшение невропатических симптомов наблюдалось у 50–62% пациентов, получавших АЛК, и лишь у 26% пациентов, у которых использовали плацебо. При применении дозы >600 мг/сут наблюдалось увеличение нежелательных явлений (тошнота, рвота и головокружение) без повышения эффективности [34, 37]. На основании данных исследований рекомендовано назначение Тиолепты в дозе 600 мг/сут у пациентов с СД для профилактики или уменьшения выраженности неврологических осложнений.

В связи с наличием у пациентов болевого синдрома, возможно использование препаратов для уменьшения невропатической боли — антидепрессантов (трициклических антидепрессантов или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина), габапентина и прегабалина. При остром болевом синдроме оправданно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обезболивающих средств на короткое время [38, 39].

Пациенты с СД нуждаются в постоянном мониторинге возможных осложнений. Для выявления неврологических нарушений необходимо проводить осмотр пациентов 2–4 раза в год с оценкой соблюдения рекомендаций по питанию, физической активности, сердечно-сосудистых факторов риска. При каждом осмотре нужно измерять АД, частоту пульса, оценивать состояние ступней и чувствительность, а также когнитивный статус. Фиксированный пульс может указывать на наличие у пациента кардиальной автономной невропатии и приводить к развитию безболевого инфаркта миокарда. При правильной тактике ведения пациента, нормализации уровня глюкозы, коррекции сосудистых факторов риска, регулярных умеренных физических нагрузках, применении Тиолепты, МексигВ 6 развитие осложнений можно отдалить.

Требуются дальнейшее изучение ведения пациентов с коморбидными заболеваниями, разработка мультидисциплинарного подхода, создание клинических рекомендаций и руководств. Риск гипогликемии увеличивается у пожилых больных с мультиморбидностью. Эндокринологам следует выбирать лекарственные средства, которые имеют более низкий риск развития гипогликемии (например, метформин), с осторожностью назначать инсулин пациентам с КН или зрительными нарушениями. У пациентов с КН нельзя полностью ориентироваться на данные самоконтроля глюкозы. Уровень электролитов и почечная функция должны оцениваться в течение 1–2 нед после начала приема или корректировки дозы ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или диуретиков из-за повышенной вероятности неблагоприятных эффек-

тов на фоне мультиморбидности. Применение новых лекарственных средств следует тщательно обдумать, регулярно пересматривать все принимаемые пациентом препараты, отменять все несущественные назначения. Обязатель-

на модификация образа жизни (избавление от вредных привычек, снижение массы тела, диетотерапия, умеренные физические нагрузки), большое значение имеет когнитивно-поведенческая терапия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mercer SW, Smith SM, Wyke S, et al. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Fam Pract.* 2009 Apr;26(2):79-80. doi: 10.1093/fampra/cmp020.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Oct;60(10):E1-E25. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x. Epub 2012 Sep 19.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691. Epub 2019 Jun 6.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- 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.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691. Epub 2019 Jun 6.
- Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke.* 1991 Apr;22(4):442-6. doi: 10.1161/01.str.22.4.442.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
- Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia AS, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016 Feb;39(2):300-7. doi: 10.2337/dc15-1588. Epub 2015 Dec 17.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
- Westermarck P, Andersson A, Westermarck GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev.* 2011 Jul;91(3):795-826. doi: 10.1152/physrev.00042.2009.
- Lindsay ZA, Chadrsekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016 Sep;16(9):87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011 Nov;10(11):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0. Epub 2011 Sep 28.
- Erus G, Battapady H, Zhang T, et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):97-104. doi: 10.2337/dc14-1196. Epub 2014 Oct 21.
- Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:97-107. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4.
- Lobmann R. Diabetic foot syndrome. *Internist (Berl).* 2011 May;52(5):539-48. doi: 10.1007/s00108-010-2733-z.
- Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 10;17(6):917. doi: 10.3390/ijms17060917.
- Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005 Mar;48(3):578-85. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5. Epub 2005 Feb 24.
- Pfützner A, Forst T, Engelbach M, et al. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2001 Jun;18(6):489-94. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00524.x.
- Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001 Nov;44(11):1973-88. doi: 10.1007/s001250100001.
- Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, et al. Central and peripheral nervous system complications. 1982;31(Suppl 1 Pt 2):65-70. doi: 10.2337/diab.31.1.s65.
- Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve.* 2002 Apr;25(4):477-91. doi: 10.1002/mus.10080.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2016 Nov 15;134(20):1579-1594. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164. Epub 2016 Oct 11.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
- Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA.* 2018 Apr 3;319(13):1319-1320. doi: 10.1001/jama.2018.0642.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. Тройственный синергизм этилметил-гидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):42-9.

- [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1): 42–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-42-49
32. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11): 2365–70. doi: 10.2337/dc06-1216.
33. Строков ИА, Ахметжанова ЛТ, Солоха ОА. Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. Трудный пациент. 2010;8(3):13–8.
- [Strokov IA, Akhmetzhanova LT, Solokha OA. Effectiveness of treatment of diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid tablets. *Trudnyi patsient*. 2010;8(3):13–8. (In Russ.)].
34. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999 Dec;16(12):1040–3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
35. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3): 770–6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
36. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2): 114–21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
37. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11): 2365–70. doi: 10.2337/dc06-1216.
38. Строков ИА, Захаров ВВ, Строков КИ. Диабетическая энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2S):30–40.
- [Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S): 30–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506
39. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Неврологические осложнения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(19):30–7.
- [Starchina YuA, Zakharov VV. Neurological complications of diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(19):30–7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/13.05.2020/17.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Мемантин: прокогнитивный и антинегативный эффекты при психических заболеваниях (обзор литературы)

Романов Д.В.^{1,2}, Юзбашян П.Г.¹

¹Кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, 34

Акатинол мемантин, согласно инструкции, одобренной в Российской Федерации, показан для лечения всех видов деменции независимо от степени тяжести. Кроме того, накапливаются данные об использовании мемантина при широком круге психических расстройств, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, рекуррентную депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство и др.

Настоящий обзор посвящен анализу современных данных об адъювантной терапии мемантином при перечисленных психических нарушениях. Обсуждаются прокогнитивный и антинегативный эффекты мемантина при шизофрении на основе данных метаанализов и двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: мемантин; глутамат; NMDA-рецептор; психические расстройства; шизофрения; депрессия; биполярное расстройство; обсессивное расстройство; прокогнитивный эффект; антинегативный эффект.

Контакты: Дмитрий Владимирович Романов; dm.v.romanov@mail.ru

Для ссылки: Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Мемантин: прокогнитивный и антинегативный эффекты при психических заболеваниях (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-117-122

Memantine: procognitive and antinegative effects in mental illness (a literature review)

Romanov D.V.^{1,2}, Yuzbashyan P.G.¹

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosofsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department for Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia

According to the instruction approved in the Russian Federation, Akatinol Memantine is indicated for the treatment of all types of dementia regardless of its severity. In addition, data are being accumulated on the use of memantine in a wide range of mental disorders, including schizophrenia, bipolar affective disorder, recurrent depression, obsessive-compulsive disorder, etc.

This review is devoted to the analysis of an update on adjuvant therapy with memantine for the above mental disorders. It discusses the procognitive and antinegative effects of the drug in schizophrenia on the basis of the data of meta-analyses and double-blind, placebo-controlled studies.

Keywords: memantine; glutamate; NMDA receptor; mental disorders; schizophrenia; depression; bipolar disorder; obsessive disorder; procognitive effect; antinegative effect.

Contact: Dmitry Vladimirovich Romanov; dm.v.romanov@mail.ru

For reference: Romanov DV, Yuzbashyan PG. Memantine: procognitive and antinegative effects in mental illness (a literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-117-122

Неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA-рецепторов) — мемантин, который изначально разрабатывался как противопаркинсонический препарат, широко используется для лечения деменции. Согласно инструкции, одобренной в Российской Федерации, Акатинол мемантин (10 мг) показан для лечения всех видов деменции независимо от степени тяжести. Однако как Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Evaluation Agency, EMEA), так и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) мемантин рекомендован прежде всего для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера (БА) [1].

В рекомендациях по терапии средней/тяжелой деменции при БА [2] указывается также на возможность применения мемантина в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы [3] либо у пациентов со средней тяжестью БА в качестве замены ингибиторов ацетилхолинэстеразы при непереносимости или противопоказаниях к их приему [4].

Основанием для таких показаний являются результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), обобщенных в метаанализах и Кокрейновских обзорах [5, 6]. Исходя из этих данных, доказанными считаются такие эффекты мемантина при БА, как улучшение когнитивных функций, способности продолжать нормальную повседневную деятельность, а также уменьше-

ние выраженности поведенческих проблем и нарушений настроения. Установлено, что в целом препарат хорошо переносится пациентами с БА умеренной и тяжелой степени тяжести, хотя в некоторых случаях может вызывать головокружение. В свою очередь, при умеренной и средней степени тяжести сосудистой деменции показано, что при использовании мемантина по сравнению с плацебо, вероятно, также имеется некоторая польза — уменьшение нарушений мышления, поведения и настроения, хотя уровни доказательности при этом средние или низкие.

Перечисленные эффекты объясняются рецептурным профилем и особым (мультимодальным) механизмом действия препарата. Прежде всего, мемантин является слабым (низкопотентным) неконкурентным антагонистом (негативным аллостерическим модулятором) NMDA-рецепторов с быстрой кинетикой блокады и освобождения (диссоциации) рецептора [7]. Мемантин связывается рядом с магнийвым сайтом NMDA-рецептора [8], т. е. с сайтом, на котором ионы магния в норме обеспечивают «физиологический покой» NMDA-рецептора, предотвращая его гиперактивацию. Умеренная блокирующая активность мемантина снижает избыточный глутамат-индуцированный «синаптический шум», характерный для БА, что, в свою очередь, уменьшает эксайтоксические эффекты глутамата, замедляя процесс гибели нейронов, вызванной отложением β -амилоида [9].

Однако мемантин воздействует не только на NMDA-рецепторы. В качестве его новой терапевтической мишени, обуславливающей прокогнитивный эффект при БА, рассматривается Kir6.2 (субъединица АТФ-чувствительного калиевого канала, отвечающего за синаптическую пластичность), на которую препарат, по некоторым данным, оказывает модулирующее влияние [10].

Мемантин также является слабым антагонистом серотониновых 5-HT₃ рецепторов [11], что может не только дополнять его прокогнитивные и антидементные свойства, но и объяснять антидепрессивный, анксиолитический и противорвотный эффекты. Мемантин — агонист дофаминовых D₂-рецепторов, что усиливает его прокогнитивное действие, однако также определяет и слабое влияние на моторные функции и, кроме того, повышает риск развития психотической симптоматики [12]. Наконец, мемантин блокирует α -никотиновые холинорецепторы, что может вносить вклад в его активность, однако при этом снижается прокогнитивный эффект у пациентов с БА, особенно на ранних стадиях заболевания, когда степень холинергической дисфункции и когнитивных нарушений хорошо коррелируют [13].

Попытки применения мемантина не только для лечения легкой формы БА и деменций другой этиологии, но и по показаниям, выходящим за рамки деменции, предпринимаются уже давно, учитывая мультимодальность его действия и данные о глутаматергической дисфункции, наблюдающейся при широком круге неврологических и психических расстройств. Так, доказательства дисрегуляции глутаматергической системы получены при шизофрении [14, 15], аффективных заболеваниях [16], включая биполярное расстройство [17, 18] и рекуррентную депрессию [19–21], обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) [22] и др. Потенциальная польза применения при психических расстройствах блокаторов глутаминовых рецепторов, включая мемантин, активно обсуждается в литературе.

Широкому спектру эффектов мемантина посвящен ряд русскоязычных обзоров [23–25], в том числе при психических расстройствах [26]. Представляют интерес, прежде всего, данные о прокогнитивной и антинегативной активности препарата при шизофрении, а также имеющиеся в настоящее время сведения метаанализов и РКИ последних лет о его применении при аффективной патологии и ОКР. Результаты РКИ, в которых изучались эффективность и безопасность мемантина в качестве вспомогательного средства при указанных выше психических расстройствах, в значительной степени противоречивы и включают как положительный [27–34], так и отрицательный [35–40] опыт. Обратимся к метаанализам, обобщающим результаты таких исследований.

Еще десятилетие назад в метаанализах РКИ [41] указывалось, что не рекомендуется рутинное применение мемантина не по прямому показанию при различных психических расстройствах, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное расстройство, ОКР, патологию развития и нарушения пищевого поведения, а также токсикомании, поскольку имевшиеся на тот период данные, хотя и выглядели многообещающими, однако считались ограниченными.

Приходится констатировать, что в изучении эффектов мемантина при *аффективных заболеваниях* и *ОКР* достигнут незначительный прогресс. При *биполярном расстройстве* и *рекуррентной депрессии* мемантин, согласно данным метаанализов [42–44], не имеет преимуществ перед плацебо в отношении доли респондеров (относительный риск, ОР 0,92; 95% доверительный интервал, ДИ 0,70–1,20; I²=72%), частоты достижения ремиссии, выраженности депрессивных симптомов, причин преждевременной отмены терапии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,60–1,18; I²=0%). Однако уровень доказательности и качества соответствующих РКИ авторами метаанализов трактуется как невысокий и указывается на необходимость проведения более длительных испытаний.

В настоящее время не опубликовано метаанализов, посвященных применению мемантина при ОКР. Как указывается в обзорах Z. Marinova и соавт. [45] и S. Karthik и соавт. [46], хотя в немногочисленных РКИ [47, 48] обнаружен отчетливый эффект в виде редукции суммарного балла по обсессивно-компульсивной шкале Йеля–Брауна (Yale-Brown obsessive-compulsive scale, Y-BOCS) при добавлении мемантина к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, в каждом из этих РКИ имеются методологические погрешности, не позволяющие сформулировать однозначные рекомендации по адекватной терапии мемантином при ОКР.

Более оптимистичные выводы сделаны авторами метаанализов исследований, в которых изучались эффективность и переносимость мемантина как вспомогательного средства при *шизофрении*. Так, установлено, что при шизофрении мемантин превосходит плацебо, согласно общей оценке по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE): стандартизованная разность средних (standardised mean difference, SMD) равна -0,77 (ДИ -1,27; -0,28; p=0,002) [49] либо взвешенная разность средних (weighted mean difference, WMD) — 3,09 (95% ДИ 1,77–4,42; p<0,00001; I²=22%) [50]. Кроме того, адъювантная терапия мемантином также оказалась значимо эффективнее плацебо по воздействию на негативные симптомы шизофрении (SMD -0,96; p=0,006; I²=88%); в метаре-

рессионном анализе показана зависимость этого эффекта от возраста пациентов ($p=0,0206$) [51].

Мемантин в комбинации с антипсихотиками превосходит плацебо по влиянию на негативные симптомы, измеренные с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) [SMD -0,63; 95% ДИ от -1,10 до -0,16; $p=0,009$; $I^2=77\%$], однако не отличается от плацебо по воздействию на позитивные симптомы и общую психопатологию (SMD от -0,46 до -0,08; 95% ДИ -0,93–0,22; $p=0,06$ –0,60; $I^2=0$ –74%) либо на оценку по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-S) [WMD 0,04; 95% ДИ -0,24–0,32; $p=0,78$] [52]. Необходимо отметить, что влияние мемантина на негативные симптомы шизофрении установлено не во всех метаанализах [53]. Однако даже при отрицательных результатах для всей группы антипсихотиков, с которыми комбинировали препарат, эффект сохранялся, например при сочетании с клозапином (SMD -3,09; $p=76\cdot 10^{-6}$).

В недавно опубликованном метаанализе W. Zheng и соавт. [54] эффективность и переносимость мемантина как препарата адъювантной терапии проанализирована сразу в отношении трех основных психических заболеваний – шизофрении, биполярного аффективного и рекуррентного депрессивного расстройств. Авторами обобщены данные 15 РКИ ($n=988$) мемантина в дозах 5–20 мг/сут при шизофрении (9 исследований, $n=512$), биполярном расстройстве (3 исследования, $n=319$) и рекуррентной депрессии (3 исследования, $n=157$). При шизофрении мемантин превосшел терапию сравнения по суммарному баллу использованных шкал (SMD -0,56; 95% ДИ от -1,01 до -0,11; $I^2=76\%$; $p=0,01$) и по влиянию на негативные симптомы (SMD -0,71; 95% ДИ от -1,09 до -0,33; $I^2=74\%$; $p=0,0003$). Однако в отношении позитивных симптомов и показателей общей психопатологии при шизофрении, а также депрессивных и маниакальных симптомов при биполярном расстройстве или депрессивных симптомов при рекуррентном депрессивном расстройстве значимых различий не обнаружено. При шизофрении мемантин превосшел терапию сравнения также в плане улучшения когнитивных функций, оцененных с помощью шкалы MMSE (SMD 1,07; 95% ДИ 0,53–1,61; $p<0,0001$; $I^2=29\%$), тогда как при рекуррентной депрессии такой эффект не зафиксирован. При этом не выявлено различий между группами по частоте нежелательных лекарственных реакций и отмены препарата по любой причине ни при одном из изученных психических расстройств. Авторы пришли к выводу, что мемантин как средство адъювантной терапии, по-видимому, обладает значительной эффективностью в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. В свою очередь, его эффективность и безопасность при биполярном расстройстве или рекуррентной депрессии требуют дальнейшего изучения. Также авторы указывают, что шкала MMSE не является специфичной для оценки нейрокогнитивных функций, поэтому полученные с ее помощью данные об эффекте мемантина в отношении когнитивных симптомов шизофрении необходимо интерпретировать с осторожностью.

Более того, в одном из метаанализов продемонстрировано, что при применении у больных шизофренией для оценки изменения когнитивных функций в процессе тера-

пии мемантином наряду с MMSE показателя композитного когнитивного теста не выявлено различий между терапией мемантином + антипсихотик и плацебо + антипсихотик, которые наблюдались при использовании MMSE [55]. Хотя авторы и оговариваются, что количество исследований с применением MMSE и соответствующих больных явно недостаточно для однозначных выводов.

Таким образом, если в отношении негативных симптомов при шизофрении подтверждения получены с помощью ряда шкал (PANSS, BPRS), валидированных при шизофрении и приспособленных для измерения негативных симптомов, то в отношении когнитивных нарушений – лишь с помощью шкалы MMSE, предназначенной для оценки когнитивных расстройств в первую очередь при деменциях.

В РКИ последних лет изучалась адъювантная терапия мемантином когнитивных расстройств при шизофрении, измеряемых с помощью специфичных для этого заболевания инструментов – шкалы краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) либо батарей когнитивных тестов (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB и Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB). Так, в 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании F. Hassanpour и соавт. [56], включавшем 40 больных хронической шизофренией, мемантин назначали в дозе 20 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась с помощью шкал PANSS и BACS, а безопасность – с применением шкалы оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) и шкалы оценки акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS). Согласно результатам исследования, суммарный балл и значения отдельных подшкал (общая психопатология, негативные симптомы) по сравнению с исходными данными статистически значимо снижались в обеих группах, за исключением подшкалы PANSS для позитивных симптомов, показатель которой незначимо повышался в группе мемантина. При этом редукция позитивных симптомов, показателя по подшкале общей психопатологии и суммарного балла PANSS к концу лечения оказалась статистически значимо более выраженной в группе мемантина ($p<0,05$) по сравнению с плацебо.

За период терапии в обеих группах отмечалось улучшение таких параметров BACS, как рабочая память, речевая беглость (категориальное обобщение, буквенная беглость), кодирование символов, в то же время при оценке слухоречевой (вербальной) памяти обнаружены разнонаправленные изменения: она значимо улучшалась в группе мемантина и незначимо снижалась в контрольной группе. При этом в группе мемантина к концу исследования по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое улучшение рабочей памяти и суммарного показателя речевой беглости за счет буквенной беглости ($p<0,05$). При оценке безопасности значимых межгрупповых различий по AIMS и BARS в отношении побочных эффектов не зафиксировано. Авторы пришли к выводу, что добавление мемантина к антипсихотикам при хронической шизофрении не только не влияет на безопасность терапии, но и улучшает такие когнитивные параметры, как вербальная память, способность к обучению, речевая (буквенная) беглость и рабочая память.

Сопоставимые данные получены в другом исследова-

нии [57] с длительностью открытой терапии 12 мес, ставшем продолжением 12-недельного РКИ [58], которое включало больных с резистентной шизофренией, получавших клозапин. Оценка когнитивных функций в этом исследовании осуществлялась с помощью кембриджской автоматизированной нейропсихологической батареи тестов (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) и дополнялась PANSS. В исходном РКИ мемантин по сравнению с плацебо значительно повышал композитный индекс памяти (величина эффекта 0,30), включая вербальную память узнавания (величина эффекта 0,48), а также улучшал запоминание парных ассоциаций (величина эффекта 0,34) по CANTAB, кроме того, он влиял на негативные симптомы по PANSS (величина эффекта 0,29). При этом мемантин не оказывал действия на исполнительские функции (величина эффекта 0,12). В открытом продлении этого исследования 24 из 31 пациента, завершившего РКИ, продолжали прием мемантина в комбинации с клозапином в течение 1 года. Достигнутый на первом этапе исследования позитивный эффект в отношении памяти остался стабильным, а исполнительские функции не улучшились и через 1 год терапии. При этом уже через 26 нед комбинированной терапии мемантином и клозапином были отмечены значимое улучшение негативных ($r=0,53$) и позитивных ($r=0,50$) симптомов, по PANSS, а также снижение суммарного балла этой шкалы ($r=0,54$).

В свою очередь МССВ, считающаяся золотым стандартом оценки когнитивных функций в клинических исследованиях шизофрении и принятая FDA в качестве конечной точки для клинических испытаний, использована лишь в одном РКИ [59]. В этом исследовании проводилось сопоставление больных с хроническими психозами (39 с шизофренией и 2 с шизоаффективным расстройством депрессивного типа) со здоровым контролем ($n=41$). При этом особенностью дизайна исследования была сравнительная

оценка влияния однократного приема мемантина на когнитивные функции, что ограничивает интерпретацию полученных результатов. Установлено, что у здоровых добровольцев мемантин в дозе 20 мг негативно влиял на когнитивные функции, измеренные с помощью МССВ, тогда как у больных такого эффекта не обнаружено. При хронических психозах мемантин повышал преимпульсное ингибирование (prepulse inhibition, PPI) — снижение моторной реакции организма на сильный резкий стимул (импульс), обычно звуковой, при наличии слабого предварительного стимула (преимпульс). PPI при шизофрении, как правило, снижено, что отражает нарушение сенсомоторной синхронизации и дефицит ранней стадии процессинга информации.

Таким образом, учитывая методологические сложности оценки когнитивных функций у больных шизофренией, а также небольшое число исследований, в которых эта оценка осуществлялась комплексно с применением батарей когнитивных тестов, влияние мемантина в комбинации с антипсихотиками на когнитивные нарушения при шизофрении требует дальнейшего изучения с использованием соответствующих методик, увеличения количества РКИ и объема анализируемых выборок.

В настоящее время применение мемантина в качестве адъювантной терапии представляется лишь относительно обоснованным при шизофрении в отношении когнитивных и негативных расстройств. Вероятно, данный подход может обсуждаться при выявлении указанных нарушений в картине заболевания, что наблюдается далеко не у всех больных. Таким образом, конкретные показания к применению мемантина при шизофрении, включая клинические предикторы и биологические маркеры ответа на лечение, нуждаются в дальнейшем уточнении. Судить о преимуществах комбинированного лечения с применением мемантина при таких психических заболеваниях, как аффективная патология и ОКР, видимо, преждевременно.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alzheimer's Association encouraged by FDA approval of memantine, October 17, 2003. 5 EMEA (European Medicines Agency), EPAR, Axura, July 4, 2002 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/axura/axura.htm>.
2. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016 Mar 21;204(5):191-3. doi: 10.5694/mja15.01339.
3. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):889-98. doi: 10.1111/ene.12707. Epub 2015 Mar 25.
4. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Dementia: Assessment, Management and Support for People Living with Dementia and Their Carers.; 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513207/>
5. Areosa SA, Sherrieff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.
6. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
7. Johnson J, Kotermanski S. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Feb;6(1):61-7. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.007. Epub 2005 Dec 20.
8. Chen H, Pellegrini J, Aggarwal S, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci*. 1992 Nov;12(11):4427-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-11-04427.1992.
9. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis*. 2004 Dec;6(6 Suppl):S61-74. doi: 10.3233/jad-2004-6s610.
10. Moriguchi S, Ishizuka T, Yabuki Y, et al. Blockade of the KATP channel Kir6.2 by memantine represents a novel mechanism relevant to Alzheimer's disease therapy. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):211-221. doi: 10.1038/mp.2016.187. Epub 2016 Oct 25.
11. Rammes G, Rupprecht R, Ferrari U, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT3 receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett*. 2001;306(1-2):81-4. doi:10.1016/S0304-3940(01)01872-9.
12. Seeman P, Caruso C, Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2High receptors. *Synapse*. 2008 Feb;62(2):149-53. doi: 10.1002/syn.20472.
13. Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine Blocks $\alpha 7^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors More Potently Than N-Methyl-D-aspartate Receptors in Rat Hippocampal Neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Mar;312(3):1195-205. doi: 10.1124/jpet.104.077172. Epub 2004 Nov 2.
14. Madeira C, Alheira FV, Calcia MA, et al. Blood Levels of Glutamate and Glutamine in

- Recent Onset and Chronic Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 19;9:713. doi: 10.3389/fpsy.2018.00713. eCollection 2018.
15. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):15-33. doi: 10.1002/wps.20693.
16. Blacker CJ, Millischer V, Webb LM, et al. EAAT2 as a Research Target in Bipolar Disorder and Unipolar Depression: A Systematic Review. *Mol Neuropsychiatry*. 2020 Apr;5(Suppl 1):44-59. doi: 10.1159/000501885. Epub 2019 Jul 23.
17. Blacker CJ, Lewis CP, Frye MA, Veldic M. Metabotropic glutamate receptors as emerging research targets in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2017 Nov;257:327-337. doi: 10.1016/j.psychres.2017.07.059. Epub 2017 Jul 31.
18. Soeiro-de-Souza MG, Otaduy MCG, Machado-Vieira R, et al. Anterior Cingulate Cortex Glutamatergic Metabolites and Mood Stabilizers in Euthymic Bipolar I Disorder Patients: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Dec;3(12):985-91. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.02.007. Epub 2018 Mar 31.
19. Inoshita M, Umehara H, Watanabe S, et al. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 6;14:945-53. doi: 10.2147/NDT.S159855. eCollection 2018.
20. Shirayama Y, Takahashi M, Osone F, et al. Myo-inositol, Glutamate, and Glutamine in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala in Major Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Mar;2(2):196-204. doi: 10.1016/j.bpsc.2016.11.006. Epub 2016 Dec 2.
21. Averill LA, Abdallah CG, Fenton LR, et al. Early life stress and glutamate neurotransmission in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Jun;35:71-80. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.015. Epub 2020 May 15.
22. Karthik S, Sharma LP, Narayanaswamy JC. Investigating the Role of Glutamate in Obsessive-Compulsive Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Apr 17;16:1003-13. doi: 10.2147/NDT.S211703. eCollection 2020.
23. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6-2):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6-2):10-8. (In Russ.)].
24. Михайлова НМ. Мемантин (акатинол) в лечении сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11-2):82-90. [Mikhailova NM. Memantine (akatinol) in the treatment of vascular dementia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11-2):82-90. (In Russ.)].
25. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: обзор применения в неврологии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017;(1):34-43. [Bekker RA, Bykov YuV. Memantine: overview of its use in neurology. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;(1):34-43. (In Russ.)].
26. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016;(4):42-51. [Bekker RA, Bykov YuV. Memantine: possibilities and prospects of application in psychiatry (review of current data). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2016;(4):42-51. (In Russ.)].
27. Amidfar M, Khiabany M, Kohi A, et al. Effect of memantine combination therapy on symptoms in patients with moderate-to-severe depressive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):44-50. doi: 10.1111/jcpt.12469. Epub 2016 Nov 3.
28. De Lucena D, Fernandes BS, Berk M, et al. Improvement of Negative and Positive Symptoms in Treatment-Refractory Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With Memantine as Add-On Therapy to Clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1416-23. doi: 10.4088/JCP.08m04935gr.
29. Fakhri A, Pakseresht S, Haghdoust MR, et al. Memantine Enhances the Effect of Olanzapine in Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Acta Med Iran*. 2016 Nov;54(11):696-703.
30. Mazinani R, Nejati S, Khodaei M. Effects of memantine added to risperidone on the symptoms of schizophrenia: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Res*. 2017 Jan;247:291-95. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.028. Epub 2016 Sep 21.
31. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized, double-blind, controlled, clinical trial. *Adv Biomed Res*. 2015 Sep 28;4:211. doi: 10.4103/2277-9175.166148. eCollection 2015.
32. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017 May;45(3):108-15. Epub 2017 May 1.
33. Rezaei F, Mohammad-karimi M, Seddighi S, et al. Memantine Add-On to Risperidone for Treatment of Negative Symptoms in Patients With Stable Schizophrenia: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):336-42. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828b50a7.
34. Sahraian A, Jahromi LR, Ghanizadeh A, Mowla A. Memantine as an Adjuvant Treatment for Obsessive Compulsive Symptoms in Manic Phase of Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Apr;37(2):246-49. doi: 10.1097/JCP.0000000000000651.
35. Anand A, Gunn AD, Barkay G, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Memantine augmentation of lamotrigine in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2012 Feb;14(1):64-70. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x.
36. Lee JG, Lee SW, Lee BJ, et al. Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *Psychiatry Investig*. 2012 Jun;9(2):166-73. doi: 10.4306/pi.2012.9.2.166. Epub 2012 May 22.
37. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1322-9. doi: 10.1038/npp.2008.200. Epub 2008 Nov 12.
38. Omranifard V, Shirzadi E, Samandari S, et al. Memantine add on to citalopram in elderly patients with depression: A double-blind placebo-controlled study. *J Res Med Sci*. 2014 Jun;19(6):525-30.
39. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, et al. Antidepressant Augmentation Using the N-Methyl-D-Aspartate Antagonist Memantine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):966-73. doi: 10.4088/JCP.12m08252.
40. Осадший ЮЮ, Арчаков ДС, Тараканова ЕА, Вобленко РА. Рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2015(3):2-7. [Osadshii YuYu, Archakov DS, Tarakanova EA, Voblenko RA. A randomized, simple, blind, placebo-controlled trial of memantine as an adjunct to the treatment of negative symptoms in paranoid schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2015(3):2-7. (In Russ.)].
41. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1362-74. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.008. Epub 2008 Jan 17.
42. McCloud T, Caddy C, Jochim J, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29;(9):CD011611. doi: 10.1002/14651858.CD011611.pub2.
43. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane*

- Database Syst Rev.* 2015 Sep 23;(9):CD011612. doi: 10.1002/14651858.CD011612.pub2.
44. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A Meta-Analysis of Memantine for Depression. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57(1):113-21. doi: 10.3233/JAD-161251.
45. Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N. Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2017;15(7):977-95. doi: 10.2174/1570159X15666170320104237.
46. Karthik S, Sharma LP, Narayanaswamy JC. Investigating the Role of Glutamate in Obsessive-Compulsive Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Apr 17;16:1003-13. doi: 10.2147/NDT.S211703. eCollection 2020.
47. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2013 Feb;47(2):175-80. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.015. Epub 2012 Oct 9.
48. Haghighi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Aug;228(4):633-40. doi: 10.1007/s00213-013-3067-z. Epub 2013 Mar 23.
49. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013 Sep;47(9):1143-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.013. Epub 2013 May 18.
50. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
51. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2017 Jul;234(14):2113-25. doi: 10.1007/s00213-017-4616-7. Epub 2017 May 15.
52. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
53. Singh SP, Singh V. Meta-Analysis of the Efficacy of Adjunctive NMDA Receptor Modulators in Chronic Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2011 Oct 1;25(10):859-85. doi: 10.2165/11586650-000000000-00000.
54. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, et al. Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Schizophr Res.* 2019 Jul;209:12-21. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.019. Epub 2019 Jun 1.
55. Kishi T, Ikuta T, Oya K, et al. Anti-Dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018 Aug 1;21(8):748-757. doi: 10.1093/ijnp/pyy045.
56. Hassanpour F, Zarzhami M, Mouodi S, et al. Adjunctive Memantine Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol.* Nov/Dec 2019;39(6):634-38. doi: 10.1097/JCP.0000000000001115.
57. Veerman SRT, Schulte PFJ, Deijen JB, de Haan L. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study. *Psychol Med.* 2017 Jan;47(2):363-75. doi: 10.1017/S0033291716002476. Epub 2016 Oct 25.
58. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med.* 2016 Jul;46(9):1909-21. doi: 10.1017/S0033291716000398. Epub 2016 Apr 6.
59. Bhakta SG, Chou HH, Rana B, et al. Effects of acute memantine administration on MATRICS Consensus Cognitive Battery performance in psychosis: Testing an experimental medicine strategy. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Jun;233(12):2399-410. doi: 10.1007/s00213-016-4291-0. Epub 2016 Apr 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2020/18.05.2020/25.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Юзбашян П.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7441-5546>;

Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза

Есин Р.Г.^{1,2}, Есин О.Р.², Хакимова А.Р.¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11; ²Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

В обзоре изложены современные представления о механизмах действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и других органах и системах. Современные экспериментальные и клинические исследования показали многочисленные эффекты ГАМК: нейропротективный, антигипертензивный, антидиабетический, противоопухолевый, противовоспалительный, противомикробный, противоаллергический, гепато-, нефро- и энтеропротективный и др., которые в настоящее время являются предметом исследований биологов, физиологов и врачей. Синтетические аналоги ГАМК широко используются в клинической практике. Одним из таких препаратов является аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид (Анвифен®), продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность в клинической практике.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота; аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид; Анвифен®; нейропротекция; цитопротекция.

Контакты: Радий Германович Есин; radyesin@gmail.com

Для ссылки: Есин РГ, Есин ОР, Хакимова АР. Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):123–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127

Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis

Esin R.G.^{1,2}, Esin O.R.², Khakimova A.R.¹

¹Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan;

²Kazan (Volga) Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Kazan

¹11, Mushtari St., Kazan 420012, Russia; ²18, Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

The review sets out modern ideas about the mechanisms of action of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the central nervous system and other organs and systems. Current experimental and clinical studies have shown that GABA has numerous effects: neuroprotective, antihypertensive, antidiabetic, antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial, anti-allergic, hepatoprotective, nephroprotective and enteroprotective, and others, which are currently the subject for study by biologists, physiologists, and physicians. Synthetic GABA analogues are widely used in clinical practice. One of these drugs is aminophenylbutyric acid hydrochloride (Anvifen®) that has demonstrated high efficiency and safety in clinical practice.

Keywords: gamma-aminobutyric acid; aminophenylbutyric acid hydrochloride; Anvifen®; neuroprotection; cytoprotection.

Contact: Rادی Germanovich Esin; radyesin@gmail.com

For reference: Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):123–127.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127

Актуальной теоретической и практической задачей современной биологии и медицины является защита нервной системы от физических и нефизических повреждений (нейропротекция). Трудности исследования нервной системы *in vivo* вообще и человека, в частности, являются причиной создания большого числа ноотропных препаратов. Типичным для нейропротекции в общемедицинской практике можно считать тяготение к сложному и недоказанному и пренебрежение простым и эффективным.

Механизмы действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

70 лет назад, в 1950 г., Е. Roberts и S. Frankel в The Journal of Biological Chemistry сообщили об обнаружении в тканях головного мозга ГАМК [1]. Статье предшествовал доклад этих авторов на конференции. Первоначальная ре-

акция на это открытие была довольно сдержанной. По данным PubMed, помимо еще двух статей, опубликованных Е. Roberts и S. Frankel в The Journal of Biological Chemistry, в течение 5 лет появилось всего 4 работы других исследователей о роли ГАМК в головном мозге.

Всплеск интереса к этой проблеме последовал позже, и в настоящее время ведется активное изучение роли ГАМК в области физиологии, молекулярной биологии, фармакологии, генетики, биохимии и других биологических наук. Клиницисты широко используют ГАМК-ергические препараты, зачастую даже не задумываясь о механизме их действия, при различных заболеваниях и состояниях. Сегодня в базе данных PubMed насчитывается более 90 тыс. публикаций по запросу «ГАБА».

ГАМК – небелковая аминокислота, широко распространенная в природе, которая обнаруживается в вы-

соких концентрациях в различных областях головного мозга [2]. Идентифицированы два класса ГАМК-рецепторов — ГАМК-А и ГАМК-В [3]. Рецепторы ГАМК-А представляют собой ГАМК-зависимые хлорные каналы, расположенные на постсинаптической мембране, а рецептор ГАМК-В связан с метаболотропным G-протеином и контролирует активность нейронов посредством активации K^+ -каналов, ингибирования Ca^{2+} -каналов, что обуславливает стойкую стабилизацию нейрональной активности. Идентифицированы также рецепторы ГАМК-С — лиганд-управляемые хлорные каналы, состоящие из комбинации различных субъединиц в виде пентамеров.

В дальнейшем было обнаружено, что ГАМК регулирует активность не только в нервной ткани. ГАМК-рецепторы были обнаружены в легких (в том числе в эпителии дыхательных путей), сетчатке, матке, сперматозоидах, мозговом веществе надпочечников, передней доле гипофиза и β -клетках поджелудочной железы [4].

ГАМК содержится в различных продуктах питания, ферментированных в особых условиях или с помощью микроорганизмов: зеленом чае, соевых бобах, пророщенном коричневом рисе, кимчи, квашеной капусте, йогурте и др.

Универсальным механизмом нейропатологии является воспалительная реакция с инициацией пролонгированного аутоиммунного повреждения головного мозга [5], которое играет важную роль в патогенезе травматической болезни головного мозга, сосудистых, стресс-индуцированных, вирусных, дегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), собственно аутоиммунных (рассеянный склероз) заболеваний, постгипоксической энцефалопатии [6, 7].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ГАМК-ергическая система тесно связана с иммунными процессами и иммунным сигналингом [8, 9]. Установлено, что иммунные клетки (лимфоциты, макрофаги) экспрессируют компоненты ГАМК-ергической системы, включая ГАМК-рецепторы, транспортеры и метаболические ферменты. ГАМК-ергическая система ингибирует иммунные ответы, особенно Т-клеточные, подавляя синтез провоспалительных цитокинов, сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и ядерного фактора каппа. Эти результаты открывают новый терапевтический подход к лечению воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Удобство использования нативной ГАМК (как и ее структурных аналогов) в том, что она может вводиться перорально и имеет мало побочных эффектов. Хотя иммунные эффекты ГАМК-ергических препаратов у пациентов пока недостаточно изучены, ГАМК-ергическая иммунология имеет высокий потенциал в разработке новых методов лечения аутоиммунных заболеваний [10].

В многочисленных исследованиях установлена важная роль ГАМК в торможении нейрональной дегенерации, индуцированной токсическим или травматическим повреждением ЦНС [11], марганцевым поражением [12]. Агонисты ГАМК-рецепторов оказывают нейропротективное действие при ишемическом повреждении головного мозга [13, 14]. Совместная активация рецепторов ГАМК-А и ГАМК-В обеспечивает нейропротекцию при

индуцированном каиновой кислотой судорожном припадке у крыс [15].

Обогащенные ГАМК продукты оказались полезны при бессоннице, депрессии и вегетативных расстройствах [16]. Антидепрессивный эффект ГАМК обусловлен восстановлением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в гиппокампе [17]. ГАМК значительно сокращает латентность сна и увеличивает общее время фазы сна с медленным движением глаз, что указывает на ее эффективность в профилактике инсомнии [18, 19]. При стрессовых состояниях ГАМК способна вызывать релаксацию, уменьшать беспокойство и модулировать работу иммунной системы [20]. Обогащенный ГАМК продукт восстанавливал нарушение долговременной памяти у мышей, увеличивал пролиферацию нейроэндокринных клеток PC-12 *in vitro* [21]. ГАМК также обладает протективными свойствами при когнитивных нарушениях у пожилых людей [22], улучшает когнитивные функции и активирует нейропластичность на модели скополаминовой и этаноловой деменции [23], повышает уровень сывороточного нейротрофического фактора головного мозга, который ассоциируется с более низким риском развития деменции и болезни Альцгеймера у женщин среднего возраста [24].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД), превращая ангиотензин I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II. Продукты, обогащенные ГАМК ферментативным путем, показали высокую способность блокировать АПФ [25].

Антигипертензивная активность нативной ГАМК отмечена в многочисленных экспериментальных исследованиях. Интрадуоденальное введение от 0,3 до 300 мг/кг ГАМК вызывало дозозависимое снижение АД через 30–50 мин [26]. В клиническом исследовании ежедневное потребление 80 мг ГАМК эффективно снижало АД у взрослых с легкой степенью артериальной гипертензии [27]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании употребление обогащенного ГАМК риса стабилизировало утреннее АД по сравнению с плацебо уже через 1 нед и в последующие 6–8 нед [28]. У пациентов с умеренной артериальной гипертензией отмечено значительное снижение АД при употреблении 120 г в сутки хлеба, обогащенного ГАМК [29].

Антигипертензивный и гипохолестеринемический эффект продуктов, обогащенных ГАМК, подтвержден в экспериментальных исследованиях [30].

Под влиянием ГАМК усиливалась функция β -клеток поджелудочной железы и восстанавливалось их количество [31], активировалась пролиферация β -клеток и их развитие до четких субпопуляций β -клеток [32], усиливался синтез инсулина в β -клетках поджелудочной железы [33], снижался уровень глюкозы крови и увеличивалась скорость экскреции глюкозы у мышей с индуцированным диабетом [34]. Оральный прием ГАМК значительно снижал концентрацию глюкозы в крови натощак, улучшал толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, замедлял увеличение массы тела у мышей при высоком содержании жиров в диете [35]. ГАМК уменьшала вероятность диабетической энцефалопатии, подавляя Fas-зависимый и митохондриальный апоптотические пути в клетках коры головного мозга [36].

Продукты, обогащенные ГАМК, значительно снижают уровень глюкозы в крови, концентрацию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и липидных пероксидов плазмы [37], а также инсулинорезистентность [38]. В клинических исследованиях они уменьшали уровень постпрандиальной глюкозы крови без увеличения секреции инсулина [39], уровень глюкозы в крови и гиперхолестеринемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40, 41].

В рамках одного обзора сложно отразить все многообразие известных на сегодняшний день функций этого удивительного медиатора, когда-то считавшегося чисто нейрональным. Сегодня главный тормозный медиатор ЦНС признан мультимодальным цитопротектором разных органов и систем. Следует упомянуть важные протективные свойства ГАМК (противоопухолевые, противовоспалительные, противомикробные, противоаллергические, гепато-, нефро- и энтеропротективные и др.), которые в настоящее время являются предметом исследований многих биологических, физиологических и медицинских школ [30].

В клинической практике врачи разных специальностей сталкиваются с ГАМК-дефицитарными состояниями, коррекция которых осуществляется гораздо эффективнее при включении в схему терапии агонистов ГАМК-рецепторов или аналогов ГАМК. Это заболевания нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, дыхательной, эндокринной, репродуктивной, желудочно-кишечной, скелетно-мышечной систем, кожи, которые в большинстве случаев рассматриваются как стресс-индуцированные расстройства (что, к сожалению, мало знакомо интернистам), однако в настоящее время известно, что и в соматических тканях возможен дефицит ГАМК-ергической активности. К сожалению, большинство пациентов компенсирует ГАМК-дефицитарные состояния самостоятельно, используя активаторы рецепторов ГАМК-A: алкоголь (в малых и средних дозах), бензодиазепины и барбитураты (в составе популярных седативных препаратов). Опасность длительной «терапии» этими средствами общеизвестна.

Применение аминифенилмасляной кислоты гидрохлорида

Одним из эффективных ГАМК-ергических препаратов, отличающихся хорошей переносимостью, является аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид (АФМКГ), синтезированный в Советском Союзе в 60-е годы прошлого века вскоре после обнаружения ГАМК в головном мозге. Анвифен® — АФМКГ, выпускаемый в желатиновых капсулах по 50 и 250 мг. Наличие «педиатрической» дозы 50 мг выгодно отличает Анвифен® от его аналогов. Разумеется, Анвифен® следует принимать только в соответствии с зарегистрированными показаниями, которыми, в частности, являются астенические и тревожно-невротические состояния; бессонница и ночная тревога у пожилых; головокружение, связанное с дисфункциями вестибулярного анализатора различного генеза; профилактика укачивания при кинетозах; в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств. Препарат показал высокую эффективность и безопасность в отечественной практике [42–47]. Врачам следует учесть, что в подавляющем большинстве случаев все соматические заболевания (эндогенные стрессоры) и внешние психотравмирующие факторы (экзогенные стрессоры) сопровождаются астеническими и тревожными симптомами, которые являются показанием для назначения Анвифена®. В настоящее время установлено, что точки приложения Анвифена® — это не только ГАМК-ергическая система головного мозга (стресс-лимитирующие системы), но и ГАМК-ергические структуры соматических тканей (органопротекция).

Говоря о нейропротекции в год 70-летия открытия ГАМК как главного тормозного медиатора ЦНС следует еще раз акцентировать внимание на ГАМК-дефицитарных состояниях в общемедицинской практике, которые имеют полиморфную клиническую картину. Своевременная диагностика этих состояний не представляет трудностей, а для их эффективной коррекции практикующие врачи имеют действенный и обладающий высоким профилем безопасности аналог ГАМК — АФМКГ (Анвифен®).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts E, Frankel S. Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J Biol Chem.* 1950 Nov;187(1):55-63.
2. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules.* 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
3. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci.* 2009 Jun 10;29(23):7513-7518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6162-08.2009.
4. Takano K, Yatabe MS, Abe A, et al. Characteristic expressions of GABA receptors and GABA producing/transporting molecules in rat kidney. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9):e105835. doi: 10.1371/journal.pone.0105835. eCollection 2014.
5. Di Sabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 Suppl 2(Suppl 2):136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
6. Kaminsky N, Bihari O, Kanner S, Barzilay A. Connecting malfunctioning glial cells and brain degenerative disorders. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016 Jun;14(3):155-165. doi: 10.1016/j.gpb.2016.04.003. Epub 2016 May 28.
7. Bagli E, Goussia A, Moschos MM, Agnantis N, Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: Mechanisms of action and novel delivery systems. *In Vivo.* 2016;30:535-547.
8. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav Immun.* 2016 May;54:260-277. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3.
9. Wu C, Qin X, Du H, et al. The immunological function of GABAergic system. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition).* 2017 Mar;22:1162-1172. doi: 10.2741/4573.
10. Prud'homme GJ, Glinka Y, Wang Q. Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015 Nov;14(11):1048-56. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.011. Epub 2015 Jul 29.
11. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2007 Jan;17(1):104-9.
12. Li W, Wei M, Wu J, et al. Novel fermented chickpea milk with enhanced level of γ -aminobutyric acid and neuroprotective effect on PC12 cells. *PeerJ.* 2016 Aug 4;4:e2292. doi: 10.7717/peerj.2292. eCollection 2016.
13. Zhou C, Li C, Yu HM, et al.

- Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2008 Oct;86(13):2973-83. doi: 10.1002/jnr.21728.
14. Liu L, Li CJ, Lu Y, et al. Baclofen mediates neuroprotection on hippocampal CA1 pyramidal cells through the regulation of autophagy under chronic cerebral hypoperfusion. *Sci Rep*. 2015 Sep 28;5:14474. doi: 10.1038/srep14474.
15. Wei XW, Yan H, Xu B, et al. Neuroprotection of co-activation of GABA receptors by preventing caspase-3 denitrosylation in KA-induced seizures. *Brain Res Bull*. 2012 Sep 1;88(6):617-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.05.008. Epub 2012 May 18.
16. Okada T, Sugishita T, Murakami T, et al. Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration. *J Jpn Soc Food Sci*. 2000;47(8):596-603. doi: 10.3136/nskkk.47.596
17. Chuang CY, Shi YC, You HP, et al. Antidepressant effect of GABA-rich monascus-fermented product on forced swimming rat model. *J Agric Food Chem*. 2011 Apr 13;59(7):3027-34. doi: 10.1021/jf104239m. Epub 2011 Mar 4.
18. Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, et al. Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. *Food Sci Biotechnol*. 2016 Apr 30;25(2):547-551. doi: 10.1007/s10068-016-0076-9. eCollection 2016.
19. Kim S, Jo K, Hong KB, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol*. 2019 Dec;57(1):65-73. doi: 10.1080/13880209.2018.1557698.
20. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, et al. Relaxation and immunity enhancement effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*. 2006;26(3):201-8. doi: 10.1002/biof.5520260305.
21. Seo YC, Choi WY, Kim JS, et al. Enhancement of the cognitive effects of GABA from monosodium glutamate fermentation by *Lactobacillus sakei* B2-16. *Food Biotechnol*. 2012;26(1):29-44. doi: 10.1080/08905436.2011.645937
22. Reid SNS, Ryu JK, Kim Y, Jeon BH. The effects of fermented *Laminaria japonica* on short-term working memory and physical fitness in the elderly. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Sep 9;2018:1764038. doi: 10.1155/2018/1764038. eCollection 2018.
23. Reid SNS, Ryu JK, Kim YS, Jeon BH. GABA-enriched fermented *Laminaria japonica* improves cognitive impairment and neuroplasticity in scopolamine- and ethanol-induced dementia model mice. *Nutr Res Pract*. 2018 Jun;12(3):199-207. doi: 10.4162/nrp.2018.12.3.199. Epub 2018 Apr 25.
24. Choi WC, Reid SNS, Ryu JK, et al. Effects of γ -aminobutyric acid-enriched fermented sea tangle (*Laminaria japonica*) on brain derived neurotrophic factor-related muscle growth and lipolysis in middle aged women. *Algae*. 2016;31(2):175-187. doi: 10.4490/algae.2016.31.6.12
25. Nejati F, Rizzello CG, Cagno RD, et al. Manufacture of a functional fermented milk enriched of angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides and γ -aminobutyric acid (GABA). *Food Sci Technol*. 2013;51(1):183-9. doi: 10.1016/j.lwt.2012.09.017
26. Kimura M, Hayakawa K, Sansawa H. Involvement of gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*. 2002 Aug;89(4):388-94. doi: 10.1254/jjp.89.388
27. Matsubara F, Ueno H, Kentaro T, et al. Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension. *Jpn Pharmacol Ther*. 2002;30:963-72.
28. Nishimura M, Yoshida S, Haramoto M, et al. Effects of white rice containing enriched gamma-aminobutyric acid on blood pressure. *J Tradit Complement Med*. 2015 Jan 8;6(1):66-71. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.11.022. eCollection 2016 Jan.
29. Becerra-Tomas N, Guasch-Ferre M, Quilez J, et al. Effect of functional bread rich in potassium, γ -aminobutyric acid and angiotensin-converting enzyme inhibitors on blood pressure, glucose metabolism and endothelial function: A double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e1807. doi: 10.1097/MD.0000000000001807.
30. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
31. Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 12;108(28):11692-7. doi: 10.1073/pnas.1102715108. Epub 2011 Jun 27.
32. Untereiner A, Abdo S, Bhattacharjee A, et al. GABA promotes β -cell proliferation, but does not overcome impaired glucose homeostasis associated with diet-induced obesity. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):3968-3984. doi: 10.1096/fj.201801397R. Epub 2018 Dec 3.
33. Bansal P, Wang S, Liu S, et al. GABA coordinates with insulin in regulating secretory function in pancreatic INS-1 β -cells. *PLoS One*. 2011;6(10):e26225. doi: 10.1371/journal.pone.0026225. Epub 2011 Oct 21.
34. Liu W, Son DO, Lau HK, et al. Combined oral administration of GABA and DPP-4 inhibitor prevents beta cell damage and promotes beta cell regeneration in mice. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 20;8:362. doi: 10.3389/fphar.2017.00362. eCollection 2017.
35. Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with γ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2011;6(9):e25338. doi: 10.1371/journal.pone.0025338. Epub 2011 Sep 22.
36. Huang CY, Kuo WW, Wang HF, et al. GABA tea ameliorates cerebral cortex apoptosis and autophagy in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Funct Foods*. 2014;6:534-544. doi: 10.1016/j.jff.2013.11.020
37. Hagiwara H, Seki T, Ariga T. The effect of pre-germinated brown rice intake on blood glucose and PAI-1 levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004 Feb;68(2):444-7. doi: 10.1271/bbb.68.444.
38. Adamu HA, Imam MU, Ooi DJ, et al. Perinatal exposure to germinated brown rice and its gamma amino-butyric acid-rich extract prevents high fat diet-induced insulin resistance in first generation rat offspring. *Food Nutr Res*. 2016 Feb 2;60:30209. doi: 10.3402/fnr.v60.30209. eCollection 2016.
39. Ito Y, Mizukuchi A, Kise M, et al. Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects. *J Med Invest*. 2005 Aug;52(3-4):159-64. doi: 10.2152/jmi.52.159.
40. Hsu TF, Kise M, Wang MF, et al. Effects of pre-germinated brown rice on blood glucose and lipid levels in free-living patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008 Apr;54(2):163-8. doi: 10.3177/jnsv.54.163.
41. Hayakawa T, Suzuki S, Kobayashi S, et al. Effect of pre-germinated brown rice on metabolism of glucose and lipid in patients with diabetes mellitus type 2. *J Jpn Assoc Rural Med*. 2009;58(4):438-446. doi: 10.2185/jjrm.58.438
42. Лукушкина ЕФ, Карпович ЕИ, Чабан ОД. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *Русский медицинский журнал*. 2014;(1):1-4. [Lukushkina EF, Karpovich EI, Chaban OD. Amino-phenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and experience in pediatric neurology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):1-4. (In Russ.)].
43. Зыков ВП, Комарова ИБ. Возможность использования аминифенилмасляной кислоты в практике детского невролога. *Русский медицинский журнал*. 2013;(24):1166-8. [Zykov VP, Komarova IB. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(24):1166-8. (In Russ.)].
44. Есин РГ, Есин ОР, Шамсутдинова РФ. Современные подходы к коррекции дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):106-12. [Esin RG, Esin OR, Shamsutdinova RF. Modern approaches to the correction of maladaptive (psycho-vegetative) disorders in children and adolescents with tension headaches.

Pediatrics. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):106-12. (In Russ.).

45. Esin OR. Treatment of Tension-Type Headaches in Adolescents (14–15 Years Old): the Efficacy of Aminophenylbutyric Acid Hydrochloride. *BioNanoScience*. 2018;8(1): 418-22. doi:10.1007/s12668-018-0507-6

46. Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Токарева НВ. Головная боль напряжения:

эффективность ГАМКергического препарата анвифен. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(2):58-61. [Esin OR, Khairullin IK, Esin RG, Tokareva NV. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2): 58-61. (In Russ.)].

47. Есин РГ, Хайруллин ИХ,

Мухаметова ЭР, Есин ОР. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):28-33. [Esin RG, Khairullin IK, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.03.2020/28.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФармФирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Есин Р.Г. <http://orcid.org/0000-0001-6762-8845>

Есин О.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>

Хакимова А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-9986-321>