

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. Волнова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. 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 (Назавь)
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. Фоякин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Beliskaya, 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. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenka, 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, №

4

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(4):1–152.

Подписано в печать 24.08.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Головачева В.А., Лебедева Е.Р., Артёменко А.Р., Курушина О.В., Корешикина М.И., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Рачин А.П., Исагулян Э.Д., Данилов Ал.Б., Гехт А.Б.

Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов 4

Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А., Евзиков Г.Ю., Исайкин А.И., Иванова М.А., Каратеев А.Е., Амелин А.В., Ачкасов Е.Е., Ахмадеева Л.Р., Бахтадзе М.А., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Белова А.Н., Бельская Г.Н., Быченко В.Г., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Загоруйко О.И., Исагулян Э.Д., Искра Д.А., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Курушина О.В., Медведева Л.А., Меркулова Д.М., Рачин А.П., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А., Якупов Э.З.

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). 15

ЛЕКЦИИ

Мербаум П.А., Табеева Г.Р., Сергеев А.В.

Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий 25

Белозерских К.А., Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю., Шадыжеева Т.И.

Пункционные технологии в лечении болевого синдрома, вызванного дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения 32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Танашян М.М., Максимова М.Ю., Иванов С.Ю., Мусаева Э.М., Федин П.А.

Невропатия тройничного нерва после ортогнатических операций 37

Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Коваленко Е.А.

Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями 43

Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Фофанова Ю.С., Мартынов С.Е., Зуйкова Н.Л., Бурно А.М., Некрасова С.В., Салынец И.В.

Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клинические проявления и терапия. 49

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.

Основные клиничко-диагностические характеристики пациентов с болью в нижней части спины и патологией крестцово-подвздошных суставов (результаты исследования ИОЛАНТА-II). 57

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кулеш А.А., Старикова Н.Л., Дробаха В.Е., Брохин Л.Ю., Чубаров А.С.

Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов 65

Осипова В.В., Скоробогатых К.В., Артеменко А.Р., Сергеев А.В.

Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения 73

Головачева А.А., Головачева В.А., Юсупова Р.М., Щеглова Н.С., Зонов М.Г., Баиллачев М.Г.

Синдром кубитального канала под маской остеохондроза позвоночника 79

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громова О.А., Демидов В.И., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Богачева Т.Е.

Изучение противосудорожного и ремиелинизирующего потенциала декскетопрофена на модели первично-генерализованных судорог у крыс. 84

Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Шукин И.А.

Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. 91

ОБЗОРЫ

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.

Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность. 100

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М.

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2) 107

Головачева В.А., Строков И.А.

Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение 113

Парфенова Е.В.

Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине 119

Акжигитов Р.Г., Почигаева К.И., Ридер Ф.К., Теплышова А.М., Дедаев С.И., Шпак И.А., Пашигин Е.В., Гехт А.Б.

Применение каннабиноидов на примере эпилепсии: медицинские, социальные и юридические аспекты. 125

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.

Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы 131

Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е., Голубев В.Л.

Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине 137

Табеева Г.Р., Кацарова З.

Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени 143

CLINICAL GUIDELINES

Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E., Latyshcheva N.V., Naprienko M.V., Skorobogatykh K.V., Sergeev A.V., Golovacheva V.A., Lebedeva E.R., Artyomenko A.R., Kurushina O.V., Koreshkina M.I., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Rachin A.P., Isagulyan E.D., Danilov A.B., Gekht A.B.

Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations 4

Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A., Evzikov G.Yu., Isaikin A.I., Ivanova M.A., Karateev A.E., Amelin A.V., Achkasov E.E., Akhmadeeva L.R., Bakhtadze M.A., Barantsevich E.R., Barulin A.E., Belova A.N., Belskaya G.N., Bychenko V.G., Doronina O.B., Dreval O.N., Zagorulko O.I., Isagulyan E.D., Iskra D.A., Kalinsky P.P., Karakulova Yu.V., Kurushina O.V., Medvedeva L.A., Merkulova D.M., Rachin A.P., Sergienko D.A., Strokov I.A., Khabirov F.A., Shirokov V.A., Yakupov E.Z.

Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP)..... 15

LECTURES

Merbaum P.A., Tabeeva G.R., Sergeev A.V.

Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies 25

Belozerskikh K.A., Egorov O.E., Evzikov G.Yu., Shadyzheva T.I.

Puncture technologies in the treatment of pain syndrome caused by sacroiliac joint dysfunction 32

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Ivanov S.Yu., Musaeva E.M., Fedin P.A.

Trigeminal neuropathy following orthognathic surgery 37

Bogolepova A.N., Burd S.G., Lebedeva A.V., Kovalenko E.A.

Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment 43

Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Fofanova Yu.S., Martynov S.E., Zuikova N.L., Burno A.M., Nekrasova S.V., Salyntsev I.V.

Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy 49

Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L.

The main clinical and diagnostic characteristics of patients with low back pain and sacroiliac joint diseases (results of the IOLANTA-II study) 57

CLINICAL OBSERVATIONS

Kulesh A.A., Starikova N.L., Drobakha V.E., Brokhin L.Yu., Chubarov A.S.

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients 65

Osipova V.V., Skorobogatykh K.V., Artemenko A.R., Sergeev A.V.

Severe drug-induced headache with possible recurrent statuses in a patient with chronic tension headache 73

Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Yusupova R.M., Shcheglova N.S., Zonov M.G., Bashlachev M.G.

Cubital tunnel syndrome masked by spinal osteochondrosis 79

EXPERIMENTAL STUDIES

Gromova O.A., Demidov V.I., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Bogacheva T.E.

Investigation of the anticonvulsant and remyelinating potential of dexketoprofen on a rat model of primary generalized seizures 84

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Shchukin I.A.

Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule 91

REVIEWS

Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu.

Depression and dementia: differentiation and comorbidity 100

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M.

Atrial fibrillation and cognitive impairment: cerebral microbleeds as a new risk factor and possibilities of anticoagulant therapy (Part 2)..... 107

Golovacheva V.A., Strokov I.A.

Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment 113

Parfenov E.V.

Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain 119

Akzhigitov R.G., Pochigayeva K.I., Rider F.K., Teplyshova A.M., Dedayev S.I., Shpak I.A., Pashnin E.V., Gekht A.B.

The use of cannabinoids in epilepsy as an example: medical, social, and legal aspects..... 125

Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu.

Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises 131

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinovyeva O.E., Golubev V.L.

Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain 137

Tabeeva G.R., Katsapava Z.

Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy 143

Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов

Филатова Е.Г.¹, Осипова В.В.^{2,3}, Табеева Г.Р.¹, Парфенов В.А.¹, Екушева Е.В.⁴,
Азимова Ю.Э.³, Латышева Н.В.¹, Наприенко М.В.¹, Скоробогатых К.В.³, Сергеев А.В.¹,
Головачева В.А.¹, Лебедева Е.Р.⁵, Артёменко А.Р.¹, Курушина О.В.⁶, Корешкина М.И.⁷,
Амелин А.В.⁸, Ахмадеева Л.Р.⁹, Рачин А.П.¹⁰, Исагулян Э.Д.¹¹, Данилов Ал.Б.¹, Гехт А.Б.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³Университетская клиника головной боли, Москва; ⁴Академия постдипломного образования при ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ⁷Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва; ¹¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43;
³Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ⁴Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;
⁵Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁶Россия, 400049, Волгоград, ул. Ангарская, 13, корп. 7;
⁷Россия, 191186, Санкт-Петербург, Литейный просп., 55А; ⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ¹⁰Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32; ¹¹Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 5

Мигрень — одна из самых распространенных форм головной боли, которая может приводить к значимому снижению качества жизни. Выделяют мигрень с аурой, мигрень без ауры, а также хроническую мигрень, которая значительно снижает трудоспособность пациентов и часто сочетается с психическими расстройствами и лекарственно-индуцированной головной болью. К осложнениям мигрени относятся мигренозный статус, персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт (инсульт) и эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой. Диагноз мигрени устанавливается на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра и диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра. Дополнительные методы исследования рекомендуются только при наличии «красных флажков» — симптомов,сторажаивающих в отношении вторичного характера головной боли.

Лечение мигрени направлено на уменьшение частоты и интенсивности приступов, на снижение количества принимаемых обезболивающих препаратов. Оно включает три основных подхода: поведенческая терапия, терапия для купирования приступов и профилактическая терапия. Поведенческая терапия направлена на модификацию образа жизни. Для купирования приступов рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства, простые и комбинированные анальгетики, триптаны, а также противорвотные препараты (при выраженной тошноте или рвоте). При частых или тяжелых приступах мигрени, а также при хронической мигрени показана профилактическая терапия, которая включает антидепрессанты, антиконвульсанты, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс и моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду или его рецепторам. Фармакотерапию рекомендуется комбинировать с нелекарственными методами, к которым относятся когнитивно-поведенческая терапия, прогрессирующая мышечная релаксация, майндфулнесс, метод биологической обратной связи, постизометрическая релаксация, иглорефлексотерапия, лечебная гимнастика, блокада большого затылочного нерва, инвазивная высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, внешняя стимуляция первой ветви тройничного нерва, электрическая стимуляция затылочных нервов (нейростимуляция).

Ключевые слова: мигрень; диагностика; лечение; клинические рекомендации; профилактическая терапия; терапия для купирования; нелекарственные методы.

Контакты: Вера Валентиновна Осипова; osipova_v@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):4–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14

Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations

Filatova E.G.¹, Osipova V.V.^{2,3}, Tabeeva G.R.¹, Parfenov V.A.¹, Ekusheva E.V.⁴, Azimova Yu.E.³, Latysheva N.V.¹, Naprienko M.V.¹, Skorobogatikh K.V.³, Sergeev A.V.¹, Golovacheva V.A.¹, Lebedeva E.R.⁵, Artyomenko A.R.¹, Kurushina O.V.⁶, Koreshkina M.I.⁷, Amelin A.V.⁸, Akhmadeeva L.R.⁹, Rachin A.P.¹⁰, Isagulyan E.D.¹¹, Danilov Al.B.¹, Gekht A.B.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³University Headache Clinic, Moscow; ⁴Academy of Postgraduate Education «Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care Types and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia», Moscow; ⁵Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg;

⁶Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd; ⁷Scandinavia Clinic, Saint Petersburg; ⁸Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ¹⁰National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹¹Academician N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow

¹⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²⁴³, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ², Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ⁴⁹¹, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371; ³, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ⁶¹³, Angarskaya St., Build. 7, Volgograd 400049, Russia; ^{755A}, Liteinyi Prosp., Saint Petersburg 191186, Russia; ⁸⁶⁻⁸, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁹³, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ¹⁰³², Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia; ¹¹¹⁶, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Build. 5, Moscow 125047, Russia

Migraine is one of the most common types of headache, which can lead to a significant decrease in quality of life. Researchers identify migraine with aura, migraine without aura, and chronic migraine that substantially reduces the ability of patients to work and is frequently concurrent with mental disorders and drug-induced headache. The complications of migraine include status migrainosus, persistent aura without infarction, migrainous infarction (stroke), and a migraine aura-induced seizure. The diagnosis of migraine is based on complaints, past medical history, objective examination data, and the diagnostic criteria as laid down in the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Add-on trials are recommended only in the presence of red flags, such as the symptoms warning about the secondary nature of headache.

Migraine treatment is aimed at reducing the frequency and intensity of attacks and the amount of analgesics taken. It includes three main approaches: behavioral therapy, seizure relief therapy, and preventive therapy. Behavioral therapy focuses on lifestyle modification. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, simple and combined analgesics, triptans, and antiemetic drugs for severe nausea or vomiting are recommended for seizure relief. Preventive therapy which includes antidepressants, anticonvulsants, beta-blockers, angiotensin II receptor antagonists, botulinum toxin type A-hemagglutinin complex and monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide or its receptors, is indicated for frequent or severe migraine attacks and for chronic migraine. Pharmacotherapy is recommended to be combined with non-drug methods that involves cognitive behavioral therapy; progressive muscle relaxation; mindfulness; biofeedback; post-isometric relaxation; acupuncture; therapeutic exercises; greater occipital nerve block; non-invasive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; external stimulation of first trigeminal branch; and electrical stimulation of the occipital nerves (neurostimulation).

Keywords: migraine; diagnosis; treatment; clinical guidelines; preventive therapy; seizure relief therapy; non-drug methods.

Contact: Vera Valentinovna Osipova; osipova_v@mail.ru

For reference: Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4):4–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14

Мигрень – это хроническое заболевание, проявляющееся приступами пульсирующей односторонней головной боли (ГБ), которая продолжается 4–72 ч и сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой или рвотой.

Распространенность мигрени в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин) [1–5]. По данным исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подвального опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность мигрени за 1 год составила 20,8%, что существенно превышает показатели большинства стран мира [6]. Согласно исследованию, проведенному в Екатеринбурге, распространенность мигрени в течение года составила 15,9% (мигрень без ауры – 13,5%, мигрень с аурой – 2,4%) [7].

Мигрень не носит фатальный характер, однако, по данным проекта «Глобальное бремя болезней» (GBD, 2015), занимает среди неврологических заболеваний у мужчин и женщин до 50 лет третье место в мире по распространенности и второе место – по числу лет, прожитых с нетрудоспособностью [8]. Экономические затраты, связанные

с временной нетрудоспособностью и лечением мигрени, сравнимы с таковыми при сердечно-сосудистых заболеваниях [3].

В повседневной клинической практике заболевание плохо диагностируется [3, 7, 9–16]. Установление неверного диагноза приводит к выбору неадекватного лечения (например, назначению вазоактивных лекарственных средств), которое не улучшает течение мигрени, а, напротив, способствует ее хронизации.

Новые клинические рекомендации, включающие специфические антимигренозные препараты и современные средства нелекарственной терапии, позволяют улучшить качество медицинской помощи при мигрени.

Этиология и патогенез

Мигрень является хроническим нейроваскулярным заболеванием с наследственной предрасположенностью. При воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров усиливается возбудимость коры, гипоталамуса и ствола головного мозга, происходит активация тригеминоваскулярной системы (ТВС). Активация ТВС сопровож-

дается выбросом из тригеминоваскулярных окончаний болевых провоспалительных пептидов — вазодилаторов, в первую очередь кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), а также нейрокина А и субстанции Р [3, 4]. Возникающие затем вазодилатация и нейрогенное воспаление приводят к активации болевых рецепторов в стенках сосудов твердой мозговой оболочки. Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, и таким образом формируется ощущение пульсирующей ГБ.

Мигренозную ауру связывают с возникновением и распространением в направлении от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной областям головного мозга волны деполяризации (возбуждения) нейронов — распространяющейся корковой депрессии (РКД). Скорость и топография РКД определяют темп, характер и последовательность симптомов возникающей ауры [1, 3].

Клиническая картина, диагностика и классификация

Мигрень проявляется повторяющимися однотипными приступами интенсивной, чаще односторонней и пульсирующей ГБ преимущественно в области виска, глаза и темени, но нередко боль может возникнуть в области затылка, переходить с одной стороны на другую (чередование сторон) или, реже, иметь двусторонний характер. ГБ часто сопровождается тошнотой, рвотой, повышенной чувствительностью к свету, звукам и усиливается при физической нагрузке. Продолжительность приступа составляет от 4 ч до 3 сут; число дней с ГБ при эпизодической мигрени колеблется от одного в год до 14 в месяц (в среднем 2–4 дня с ГБ в месяц), при хронической мигрени (ХМ) ≥ 15 дней с ГБ в месяц [1, 17, 18].

При мигрени с аурой (МА) фазе ГБ предшествуют преходящие неврологические нарушения. Чаще встречается мигрень с типичной аурой, когда отмечаются полностью обратимые зрительные, чувствительные и/или речевые симптомы, но при этом нет двигательных и стволовых нарушений [19, 20]. В редких случаях после ауры фаза ГБ может отсутствовать (типичная аура без ГБ). При мигрени со стволовой аурой наряду со зрительными, чувствительными и/или речевыми нарушениями возникают два и более полностью обратимых стволовых симптома: дизартрия, головокружение, шум в ушах, снижение слуха, диплопия, атаксия или сниженный уровень сознания. Для гемиплегической мигрени характерны полностью обратимые как зрительные, чувствительные и/или речевые симптомы, так и двигательные нарушения (гемипарез или гемиплегия). Продолжительность некоторых симптомов — 5–60 мин, двигательных расстройств — до 72 ч. При семейной гемиплегической мигрени по крайней мере один из родственников первой или второй линии родства имеет или имел в прошлом приступы ГБ, соответствующие критериям гемиплегической мигрени; для спорадической гемиплегической мигрени такая наследственная предрасположенность не характерна. При ретинальной мигрени аура представляет собой полностью обратимые односторонние позитивные и/или негативные зрительные феномены (вспышки, скотомы), которые подтверждаются во время мигренозных приступов исследованием полей зрения с помощью периметрии и/или рисунком пациента, отражающим имеющийся в этот момент моноку-

лярный дефект поля зрения [17, 18]. Приступ мигрени может быть спровоцирован различными экзо- и эндогенными факторами. Наиболее частыми триггерами мигрени являются [2, 18–21]:

- психологические факторы: стресс, тревожные или депрессивные нарушения, переутомление или расслабление после стресса;
- изменения погоды;
- гормональные факторы: период менструации, овуляции, прием заместительной гормональной эстрогенсодержащей терапии или комбинированных оральных контрацептивов;
- диетические факторы: голод, употребление ряда пищевых продуктов (сыра, шоколада, орехов, копченостей, куриной печени, авокадо, цитрусовых или кофеинсодержащих продуктов); прием алкоголя (особенно красного вина);
- другие факторы: недостаток или избыток ночного сна, духота, физическая аэробная нагрузка, зрительные стимулы (яркий или мерцающий свет), шум, пребывание на высоте.

Диагностика мигрени является клинической, т. е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза пациента, нормальных результатов неврологического осмотра и соответствии клинических проявлений заболевания диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [17].

Диагностические критерии мигрени без ауры (согласно МКГБ-3) [17]

- A. По меньшей мере пять приступов, отвечающих критериям В–D.
- B. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при отсутствии эффекта от лечения).
- C. ГБ имеет как минимум две из следующих четырех характеристик:
 - 1) односторонняя локализация,
 - 2) пульсирующий характер,
 - 3) средняя или выраженная по интенсивности боль,
 - 4) ГБ усиливается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба или подъем по лестнице).
- D. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
 - 1) тошнота и/или рвота,
 - 2) фото- и фонофобия.
- E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Диагностические критерии мигрени с аурой (согласно МКГБ-3) [17]

- A. По меньшей мере два приступа, отвечающих критериям В и С.
- B. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:
 - 1) зрительные,
 - 2) сенсорные,
 - 3) речевые и/или связанные с языком,
 - 4) двигательные,

- 5) стволовые,
 - 6) ретинальные.
- С. По меньшей мере три из следующих шести характеристик:
- 1) как минимум один симптом ауры постепенно нарастает в течение >5 мин,
 - 2) два или более симптома возникают последовательно,
 - 3) каждый из отдельно взятых симптомов длится 5–60 мин,
 - 4) как минимум один из симптомов ауры является односторонним,
 - 5) как минимум один из симптомов ауры является положительным,
 - 6) в течение 60 мин после ауры или во время нее возникает ГБ.
- D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

В соответствии с МКГБ-3 выделяют две основные формы мигрени: наиболее частая – мигрень без ауры (МБА, до 80% случаев) и МА (до 20% случаев) [1, 3]. Основное клиническое проявление МБА – приступ ГБ, при МА болевой фазе приступа предшествует стадия ауры. Наиболее часто встречается мигрень с типичной аурой. Отдельно в МКГБ-3 выделяют ХМ, осложнения мигрени и эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью и чаще встречаются в детском возрасте [17].

ХМ является наиболее тяжелой формой мигрени, обуславливает выраженную дезадаптацию и снижение качества жизни пациентов [22, 23]. Частота ХМ в России составляет около 7%, что в 2–3 раза превышает ее распространенность в Европе и США.

Диагностические критерии хронической мигрени (согласно МКГБ-3) [17]

- A. ГБ (мигреноподобная и/или подобная головной боли напряжения) ≥15 дней в месяц на протяжении ≥3 мес, удовлетворяющая критериям В и С.
- B. Возникновение ≥5 приступов, удовлетворяющих критериям В–D классификации мигрени без ауры и/или критериям В–С классификации мигрени с аурой.
- C. Возникновение ГБ ≥8 дней в месяц в течение 3 мес, соответствующей любому из следующих критериев:
 - мигрень без ауры (критерии С и D),
 - мигрень с аурой (критерии В и С),
 - по мнению пациента, имелся приступ мигрени, купированный или облегчаемый приемом препарата из группы триптанов или содержащего эрготамин.
- D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

ХМ нередко сочетается с лекарственно индуцированной ГБ (ЛИГБ) [11]. Диагностика ЛИГБ основывается на клинической оценке ГБ, анализе данных о числе, кратности приема обезболивающих средств. Главным диагностическим критерием ЛИГБ является «число дней с приемом обезболивающих средств в месяц». Для уточнения этих характеристик желательное использование дневника

ГБ. Важно определение типа препаратов, которыми злоупотребляет пациент. Например, диагноз «ГБ, связанная с избыточным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)» выставляется при регулярном приеме НПВП ≥15 дней в месяц на протяжении >3 мес, а «ГБ, связанная с избыточным приемом триптанов» – при регулярном приеме одного или более триптанов ≥10 дней в месяц на протяжении >3 мес; при использовании комбинированных анальгетиков, содержащих наркотические компоненты (кодеин и др.), барбитураты и кофеин – при приеме ≥10 дней в месяц на протяжении >3 мес [18, 24, 25].

При выявлении у пациента с ХМ клинических признаков ЛИГБ рекомендуется установить оба диагноза, например: «ХМ. ЛИГБ, связанная с приемом триптанов» [18, 24, 25].

Диагностика осложнений мигрени, к которым относятся мигренозный статус (МС), персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт (инсульт) и эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой, также является клинической [17].

МС – это типичный изнуряющий приступ мигрени, длящийся >72 ч, на протяжении которого допускаются ремиссии до 12 ч, связанные со сном или действием препаратов. *Персистирующая аура без инфаркта* – один или несколько симптомов ауры, длящиеся у пациентов >1 нед, без радиологических признаков инфаркта мозга. Для дифференциальной диагностики с мигренозным инфарктом необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). *Мигренозный инфаркт (инсульт)* – это сочетание одного или более симптомов мигренозной ауры с ишемическим повреждением мозга, подтвержденным нейровизуализационными методами. Истинный мигренозный инфаркт развивается на фоне типичного приступа МА, причем один или несколько симптомов ауры имеют продолжительность >60 мин. Церебральные инфаркты, не совпадающие по времени с приступом МА, не могут быть отнесены к мигренозным инфарктам. *Мигренозной аурой – триггером эпилептического припадка* называют эпилептический приступ, возникающий во время приступа МА или в течение 1 ч после него.

Пациента с осложнениями мигрени следует обязательно направить в специализированное отделение (стационар) для дальнейшего наблюдения и лечения [20].

Обследование

Физикальное обследование состоит из исследования неврологического статуса с целью исключения органической неврологической симптоматики [25, 26]. При типичном течении мигрени неврологический статус не изменен. При наличии у пациента органической неврологической симптоматики (менингеальных, общемозговых или иных очаговых знаков) рекомендуется проведение дополнительных инструментальных исследований с целью исключения симптоматического характера мигрени [17, 26, 27].

Инструментальные исследования и консультации специалистов рекомендованы только при подозрении на симптоматический характер мигрени, т. е. при нетипичном течении мигрени либо при обнаружении одного или более «сигналов опасности», или «красных флажков» [18, 25, 27–29].

Переченьстораживающихсимптомов («сигналов опасности») у пациентов с головной болью

- ГБ, впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение.
- «Громоподобная ГБ» или ГБ, нарастающая до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале за 1–2 с.
- Строго односторонняя ГБ.
- Прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий.
- Внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ.
- Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными либо двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч).
- Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения.
- Очаговые неврологические знаки и симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность мышц шеи, артралгии или миалгии).
- Признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле, натуживании, физическом напряжении).
- Отек диска зрительного нерва.
- ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе.
- Дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде.
- Неэффективность адекватно проводимого лечения.

Медикаментозное и немедикаментозное лечение мигрени

Мигрень неизлечима в силу наследственной природы. Основные цели лечения мигрени – уменьшение частоты и тяжести приступов ГБ, снижение количества принимаемых обезболивающих средств, коррекция коморбидных нарушений, профилактика хронизации заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Для достижения этих целей используются следующие подходы: поведенческая терапия, купирование приступов ГБ и профилактическое лечение [26–28].

Поведенческая терапия

Всем пациентам с мигренью рекомендуется модификация образа жизни [26, 27]. Основные положения поведенческой терапии: разъяснение пациенту доброкачественной природы и механизмов мигрени; обоснование нецелесообразности проведения дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения на симптоматический характер мигрени); обсуждение роли провокаторов приступов; обсуждение факторов риска хронизации заболевания (лекарственного злоупотребления, психических и других коморбидных нарушений), механизмов действия профилактических препаратов и пользы от использования немедикаментозных методов.

Купирование приступа мигрени

Медикаментозная терапия приступа мигрени назначается в зависимости от тяжести приступа и степени дезадаптации пациента с учетом побочных эффектов препаратов [30, 31].

При *приступах легкой и умеренной степени тяжести* рекомендуют внутрь простые анальгетики и НПВП: ацетилсалициловая кислота 1000 мг, ибупрофен 200–800 мг, напроксен 500–1000 мг, диклофенак 50–100 мг, парацетамол 1000 мг. При наличии у пациентов тошноты и/или рвоты назначают антиэметики: метоклопрамид 10–20 мг, домперидон 20–30 мг. Они также способны улучшить всасывание анальгетиков путем уменьшения гастростаза [32–42].

При *тяжелых приступах* рекомендуют триптаны: суматриптан 50–100 мг, элетриптан 40 мг, золмитриптан 2,5 мг. При МБА триптаны следует принимать в самом начале приступа ГБ; при МА триптаны не должны назначаться во время ауры: если ГБ возникает одновременно с аурой или в конце ауры, то триптаны можно принимать в конце фазы ауры или в начале фазы ГБ [43–48].

При *МС* рекомендуется использовать триптаны или эрготаминсодержащие препараты, если пациент не принимал указанные лекарственные средства для купирования приступа ГБ [30, 31, 43, 44]. В условиях стационара при МС используют парентеральное введение следующих лекарственных средств: метоклопрамида [31, 41], хлорпромазина [49], декскетопрофена [50], кеторолака [51], магния сульфата [52–54], вальпроевой кислоты [55, 56], дексаметазона [57–60].

Профилактическая терапия

Профилактическое лечение рекомендуется пациентам, у которых наблюдается три или более интенсивных приступов ГБ в течение месяца и ≥8 дней в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов мигрени, а также пациентам с тяжелыми и пролонгированными аурами, даже при небольшой частоте приступов [61–63]. Другие показания к профилактическому лечению мигрени: неэффективность или плохая переносимость препаратов для купирования приступов мигрени; ХМ; ЛИГБ; предпочтение самого пациента принимать профилактическую терапию для облегчения течения мигрени и улучшения качества жизни; наличие мигренозного инфаркта или МС в анамнезе; мигрень со стволовой аурой; гемиплегическая мигрень; выраженные коморбидные нарушения (в первую очередь психические).

Профилактическое лечение считают эффективным, если число дней с ГБ сокращается через 3 мес терапии на 50% и более от исходного [63].

В качестве лекарственных средств первого выбора для профилактики мигрени рекомендуются бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс (только для ХМ) и моноклональные антитела (МАТ) к CGRP или его рецепторам (см. таблицу) [64–74]. Нежелательно назначать вальпроевую кислоту женщинам детородного возраста в силу высокого риска тератогенного действия [55, 56]. В качестве средств второго выбора для профилактики мигрени назначают бета-блокаторы (атенолол), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин) и антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [75–80].

МАТ к основному болевому медиатору мигрени CGRP или его рецепторам представляют собой первый класс препаратов, специально разработанных для таргетной (патогенетически обоснованной) профилактической терапии эпизодической мигрени и ХМ. Они рекомендованы для профи-

лактики мигрени у взрослых с хотя бы 4 днями с мигренью в течение месяца.

Для профилактического лечения ХМ рекомендуются топирамат, ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс и МАТ к CGRP или его рецепторам [69, 70, 73, 74].

При сочетании ХМ и ЛИГБ рекомендуется полная или частичная отмена препарата/препаратов злоупотребления (прием лекарственных средств для купирования ГБ не чаще 2 дней в неделю) [81–84].

Отмену опиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях; отмену опиоидов, барбитуратсодержащих анальгетиков, в том числе при сочетании со злоупотреблением бензодиазепинами, – в условиях стационара / дневного стационара. Отмена опиоидных простых и комбинированных анальгетиков может проводиться полностью и одновременно; отмену других перечисленных выше средств лучше проводить постепенно в течение 2 нед. Для купирования ГБ отмены в качестве анальгетика замены используют НПВП (если они ранее не использовались) или глюкокортикоиды [85–87].

Немедикаментозное лечение

Фармакологическое лечение рекомендуется комбинировать с немедикаментозными методами [88–94].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – психологический метод, который рекомендуется пациентам в качестве профилактического лечения эпизодической и хронической мигрени [95–100]. КПТ может назначаться пациентам с различной частотой мигренозных приступов [101]. В лечении мигрени достоверной эффективностью обладает классическая КПТ, в которой выделяют два метода [100, 102, 103]. Первый метод – поведенческий, он направлен на активизацию пациента, на индивидуальную профилактику приступов мигрени и умение справляться с ними (например, совместная разработка физической и социальной активности в течение дня, обучение техникам релаксации перед сном, медитации в течение дня и эффективному купированию приступов мигрени). Второй метод – когнитивный – включает работу с негативным мышлением в отношении болезни и жизненных перспектив пациента, с катастрофизацией боли и руминациями (прокручиванием в голове навязчивых негативных мыслей).

Прогрессирующая мышечная релаксация эффективна в лечении мигрени, помогает предупреждать и купировать приступы головной боли [88, 104]. Метод представляет собой специальные комплексы упражнений, направленные на мышечное и эмоциональное расслабление и на нормализацию дыхания.

Майндфулнесс (терапия, основанная на осознанности) – психологический метод, который направлен

на снижение уровня тревожности, повышение концентрации внимания на текущих жизненных моментах и умение получать удовольствие от жизни [105]. Метод применяется для профилактического лечения мигрени и заключается в выполнении специальных упражнений по медитации.

Метод биологической обратной связи эффективен в лечении мигрени и проводится с использованием электромиографа [106, 107]. Метод заключается в следующем: пациент выполняет упражнения по прогрессирующей мышечной релаксации, через установленные на перикраниальных мышцах электроды на компьютер передаются сигналы о состоянии этих мышц, при успешном расслаблении мышц информация об этом появляется на экране компьютера. Часто используются специальные игровые программы: например, если пациенту удалось расслабить мышцу, то на экране компьютера распускается цветок.

Постизометрическая релаксация применяется у пациентов с мигренью и сочетанным выраженным перикраниальным мышечно-тоническим синдромом [108]. Метод направлен на расслабление перикраниальных мышц, упражнения включают два этапа – сокращение и расслабление напряженных мышц.

Иглорефлексотерапия рекомендуется в качестве профилактического лечения мигрени, эффективна при ее эпизодической и хронической форме [109–111].

Лечебная гимнастика может быть рекомендована для предупреждения приступов мигрени [112, 113]. Интенсивность упражнений должна быть не высокая, частота занятий – 3–4 раза в неделю продолжительностью от 20 до 60 мин.

Лекарственные средства, рекомендованные для профилактики мигрени

Лекарственные средства	Суточная доза, мг, и режим назначения
<i>Лекарственные средства первого выбора</i>	
Бета-блокаторы: метопролол пропранолол	50–200, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес 80–240, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес
Антиконвульсанты: вальпроовая кислота топирамат	500–2000, п/о, ежедневно в течение 6 мес 50–200, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес
Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс*	155–195 ЕД, по протоколу PREEMPT ¹ , каждые 12 нед
МАТ к CGRP или его рецепторам**: фреманезумаб эренумаб	225 мг, п/к, 1 раз в месяц или 675 мг 1 раз в 3 мес 70 или 140 мг, п/к, 1 раз в месяц
<i>Лекарственные средства второго выбора</i>	
Бета-блокаторы – ателолол	50–200, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес
Антидепрессанты: амитриптилин венлафаксин	50–150, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес 75–225, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес
Антагонисты рецепторов ангиотензина II – кандесартан	16–32, п/о, ежедневно в течение 6–12 мес

Примечания. п/о – перорально, п/к – подкожно. * – только для лечения хронической мигрени; ** – при частоте мигрени ≥4 дней в месяц. ¹PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) – клиническая программа исследования по оценке профилактической терапии мигрени III фазы.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуются аэробные упражнения, на выносливость и расслабление.

Блокада большого затылочного нерва с помощью глюкокортикоидов и местных анестетиков может рекомендоваться в качестве дополнительного метода профилактической терапии мигрени в сочетании с фармакотерапией и другими нелекарственными методами [114, 115].

Неинвазивная высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция рекомендуется в качестве дополнительной профилактической терапии мигрени [116, 117]. Метод показал свою эффективность в лечении эпизодической мигрени, купировании приступов МА, но значимо не улучшал течение ХМ. Частота стимуляции, продолжительность и количество терапевтических сессий для достижения достоверного эффекта пока точно не определены.

Внешняя стимуляция первой ветви тройничного нерва — неинвазивный метод лечения мигрени, который проводится с помощью аппарата Цефали. Метод используется как для купирования приступов мигрени, так и для их профилактики [118, 119].

Электрическая стимуляция затылочных нервов (нейростимуляция) — инвазивный метод, который может быть рекомендован пациентам с рефрактерной ХМ [120, 121]. В соответствии с международной договоренностью между экспертами, рефрактерная мигрень признается в том случае, если пациент исключил триггерные факторы, модифициро-

вал образ жизни, не злоупотребляет обезболивающими препаратами, принимал как минимум два курса стандартной профилактической фармакотерапии в адекватных дозах не менее 3 мес, но значимого снижения частоты ГБ и улучшения качества жизни так и не достиг [122].

Для контроля эффективности, переносимости терапии и числа потребляемых анальгетиков на протяжении всего периода лечения рекомендуется динамическое наблюдение, включающее повторные визиты, в том числе телефонные. Адекватное индивидуально подобранное лечение позволяет существенно облегчить течение мигрени и сопутствующих коморбидных нарушений, преодолеть/предотвратить развитие лекарственного злоупотребления и хронизацию заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Заключение

Настоящие клинические рекомендации обобщают опыт зарубежных и российских специалистов и основываются на результатах самых последних метаанализов и рандомизированных клинических исследований по лечению мигрени. Однако некоторые вопросы патофизиологии мигрени и ее отдельных проявлений до сих пор остаются не до конца ясными, продолжается поиск более эффективных и безопасных методов терапии. Приведенные рекомендации российских экспертов могут быть полезны большому числу врачей, оказывающих медицинскую помощь пациентам с мигренью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амелин АВ, Игнатов ЮД, Skoromec AA, Sokolov AYU. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). Москва: МЕДпресс; 2011. 265 с. [Amelin AV, Ignatov YuD, Skoromec AA, Sokolov AYU. *Migren' (patogenez, klinika, lechenie)* [Migraine (pathogenesis, clinical features, treatment)]. Moscow: MEDpress; 2011. 265 p. (In Russ.).]
2. Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014. 336 с. [Osipova VV, Tabeeva GR. *Pervichnye glavnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya: Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary headaches: diagnosis, clinic, therapy: A practical guide]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. 336 p. (In Russ.).]
3. Табеева ГР, Яхно НН. Мигрень. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 622 с. [Tabeeva GR, Yakhno NN. *Migren'* [Migraine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 622 p. (In Russ.).]
4. Сергеев АВ, Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Центральная нейрональная гипервозбудимость — предрасположенность к мигрени. Российский журнал боли. 2010;2(27):3-11. [Sergeev AV, Tabeeva GR, Azimova SE. Central neuronal hyper-excitability is a predisposition to migraine. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2010;2(27):3-11 (In Russ.).]
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population — a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-57. doi: 10.1016/0895-4356(91)90147-2
6. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
7. Лебедева ЕР, Кобзева НР, Гилев ДВ, Оlesen Е. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):19-26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26 (In Russ.).]
8. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877-89.
9. Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль (справочное руководство для врачей). Москва: Р-врач; 2000. 150 с. [Yakhno NN, Parfenov VA, Alekseev VV. *Golovnyaya bol' (spravochnoe rukovodstvo dlya vrachey)* [Headache (reference guide for doctors)]. Moscow: R-vrach; 2000. 150 p. (In Russ.).]
10. Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i ee lechenie v neurologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.).]
11. Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro20171171214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimization of management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro20171171214-9 (In Russ.).]
12. Головачева ВА, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической ежедневной головной боли. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2019;13(3):63-70. doi: 10.25692/ACEN.2019.3 [Golovacheva VA, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic daily headache. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2019;13(3):63-70. doi: 10.25692/ACEN.2019.3 (In Russ.).]

13. Осипова ВВ, Азимова ЮЭ, Табеева ГР и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(2):16-21. [Osipova VV, Azimova YuE, Tabeeva GR, et al. Diagnosis of headaches in Russia and the countries of the former Soviet Union: the state of the problem and ways to solve it. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2012;6(2):16-21 (In Russ.)].
14. Тарасова СВ, Амелин АВ, Скоромец АА. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(4):427-31. [Tarasova SV, Amelin AV, Skoromets AA. The prevalence and detection of primary and symptomatic forms of chronic daily headache. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;89(4):427-31 (In Russ.)].
15. Kowacs PA, Twardowsky CA, Piovesan EJ, et al. General practice physician knowledge about headache: evaluation of the municipal continual medical education program. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2009;67:3. doi: 10.1590/s0004-282x2009000400004
16. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, et al. Underdiagnosis and undertreatment of survey migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centers. *Cephalalgia*. 2009;29:1285-93. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01874.x
17. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
18. Осипова ВВ. Мигрень и головная боль напряжения. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АН, редакторы. *Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 424 с. [Osipova VV. Migraine and tension headache.. In: Gusev EI, Kononov AN, eds. *Klinicheskie rekomendatsii. Nevrologiya i neyrokhirurgiya* [Clinical recommendations. Neurology and neurosurgery]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 424 p. (In Russ.)].
19. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Olesen J. Prospective testing of ICHD-3 beta diagnostic criteria for migraine with aura and migraine with typical aura in patients with transient ischemic attacks. *Cephalalgia*. 2018;38(3):561-7. doi: 10.1177/0333102417702121
20. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, et al. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1463-70. doi: 10.1177/0333102417736901
21. Екушева ЕВ, Карпова МИ, Осипова ВВ. Гормональные контрацептивы и риск ишемического инсульта у женщин с мигренью: новый международный консенсус. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 [Ekusheva EV, Karpova MI, Osipova VV. Hormonal contraceptives and the risk of ischemic stroke in women with migraine: a new international consensus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):11-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-11-15 (In Russ.)].
22. Lipton RB, Serrano D, Buse DC, et al. Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). *Cephalalgia*. 2016;36(3):203-15. doi: 10.1177/0333102415583982
23. Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;(11):91-6. [Artemenko AR, Kurenkov AL, Belomestova KV. Classification, diagnosis and treatment of chronic migraine: a review of new data. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(11):91-6 (In Russ.)].
24. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria. *Cephalalgia*. 2009;29(2):214-20. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01710.x
25. Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова* 2017;(2):28-42. [Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. Korsakova* 2017;(2):28-42 (In Russ.)].
26. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. 3rd ed. British Association for the Study of Headache; 2007.
27. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. 2nd ed, 2012. *J Headache Pain*. 2012;13:S1-S29. doi: 10.1007/s10194-011-0402-9
28. Mitsikostas D, Ashina M, Craven A, et al. EHF committee. European Headache Federation Consensus on Technical Investigation for Primary Headache Disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y
29. Academy of Neurology. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurological examinations. *Neurology*. 1994;44:1353-4. doi: 10.1212/WNL.44.7.1353
30. Mett A, Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(3):331-7. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282fee843
31. Orr SL, Aube M, Becker WJ, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35:271. doi: 10.1177/0333102414535997
32. Kirthi V, Derry S, Moore R. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008041. doi: 10.1002/14651858.CD008041.pub3
33. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol*. 2007;254(6):705-12. doi: 10.1007/s00415-007-0547-2
34. Suthisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(11):1782-91. doi: 10.1345/aph.1K121
35. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008039. doi: 10.1002/14651858.CD008039.pub3
36. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010;50(5):808-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01635.x
37. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009455. doi: 10.1002/14651858.CD009455.pub2
38. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008783. doi: 10.1002/14651858.CD008039.pub3
39. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008040. doi: 10.1002/14651858.CD008040.pub3
40. Diener HC, Montagna P, Gacs G, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: A randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia*. 2006;26:537-47. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01064.x
41. Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7479):1369-73. doi: 10.1136/bmj.38281.595718.7C

42. Shrestha M, Singh R, Moreden J, Hayes JE. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 1996;156:1725-8. doi: 10.1001/archinte.1996.00440140163017
43. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache.* 2015;55(Suppl 4):221-35. doi: 10.1111/head.12601
44. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia.* 2002;22:633-58. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x
45. Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ. Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication. A review. *Cephalalgia.* 2004;24:321-32. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00690.x
46. Pascual J, Mateos V, Roig C, et al. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review on efficacy and tolerability. *Headache.* 2007;47:1152-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00849.x
47. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD003224. doi: 10.1002/14651858.CD003224.pub2
48. Филатова ЕГ, Амелин АВ, Табеева ГР и др. Ready – первое российское мульти-центровое исследование эффективности препарата релпакс (элетриптан) при лечении мигрени. Лечение нервных болезней. 2006;(2):19-22. [Filatova EG, Amelin AV, Tabeeva GR, et al. Ready - the first Russian multicenter study of the effectiveness of the drug relpax (eletriptan) in the treatment of migraine. *Lechenie nervnykh bolezney.* 2006;(2):19-22 (In Russ.)].
49. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med.* 2002;23(2):141-8. doi: 10.1016/S0736-4679(02)00502-4
50. Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, et al. Intravenous dexketoprofen vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2016;36:179-84. doi: 10.1177/0333102415584604
51. Duarte C, Dunaway F, Turner L, et al. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: A randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 1992;21:1116-21. doi: 10.1016/S0196-0644(05)80654-7
52. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, et al. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2002;22:345-53. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00364.x
53. Corbo J, Esses D, Bijur PE, et al. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med.* 2001;38:621-7. doi: 10.1067/mem.2001.119424
54. Cete Y, Dora B, Ertan C, et al. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalalgia.* 2005;25:199-204. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00840.x
55. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache.* 2005;45:42-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05009.x
56. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: A prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 2003;41:847-53. doi: 10.1067/mem.2003.195
57. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: a 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia.* 2015;35(11):996-1024. doi: 10.1177/0333102414566200
58. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology.* 2007;69:2038-44. doi: 10.1212/01.WNL.0000281105.78936.1d
59. Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: Meta-analysis of randomized controlled trials for preventing recurrence. *BMJ.* 2008;336:1359-61. doi: 10.1136/bmj.39566.806725.BE
60. Neill A, Brannigan D. Towards evidence-based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: Dexamethasone for reduction of migraine recurrence. *Emerg Med J.* 2013;30:165-6. doi: 10.1136/emermed-2012-202190.3
61. Dekker F, Neven AK, Andriess B, et al. Prophylactic treatment of migraine by GPs: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(597):268-74. doi: 10.3399/bjgp12X636100
62. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. Comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733
63. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain.* 2017;18(1):26. doi: 10.1186/s10194-017-0720-7
64. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache.* 1991;31(5):333-40. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105333.x
65. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia.* 1984;4:91-6. doi: 10.1046/j.1468-2982.1984.0402091.x
66. Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD003226. doi: 10.1002/14651858.CD003226.pub3
67. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611
68. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2005;59:961-8. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00612.x
69. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x
70. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD011616. doi: 10.1002/14651858.CD011616.pub2
71. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38:1026-37. doi: 10.1177/0333102418759786
72. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(19):1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
73. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-34. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2
74. Bigal M, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14:1081-90. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5
75. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c5222. doi: 10.1136/bmj.c5222
76. Xu XM, Yang C, Liu Y, et al. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017;24(8):1022-31. doi: 10.1111/ene.13320

77. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107:44-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.03.004
78. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache.* 2005;45:144-52. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x
79. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:65-9. doi: 10.1001/jama.289.1.65
80. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double crossover study. *Cephalalgia.* 2014;34(7):523-32. doi: 10.1177/0333102413515348
81. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia.* 2016;36:371-86. doi: 10.1177/0333102415593088
82. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2017;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005
83. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain.* 2011;12:427-33. doi: 10.1007/s10194-011-0339-z
84. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady R, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci.* 2013;331:48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003
85. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):505-10. doi: 10.1136/jnnp-2014-308548
86. Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia.* 2009;29:221-32. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x
87. Bottiroli S, Allena M, Sances G, et al; COMOESTAS Consortium. Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project. *Cephalalgia.* 2018;1:333102418783317. doi: 10.1177/0333102418783317
88. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine. Systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2016;36(5):474-92. doi: 10.1177/0333102415597889
89. Millstine D, Chen CY, Bauer B. Complementary and integrative medicine in the management of headache. *BMJ.* 2017;16:357:j1805. doi: 10.1136/bmj.j1805
90. Giannitrapani KF, Holliday JR, Miake-Lye IM, et al. Synthesizing the strength of the evidence of complementary and integrative health therapies for pain. *Pain Med.* 2019;20(9):1831-40. doi: 10.1093/pm/pnz068
91. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headache in adults. *Neurol Sci.* 2007;28:70-7. doi: 10.1007/s10072-007-0754-8
92. Wallasch T-M, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain.* 2012;13:521-9. doi: 10.1007/s10194-012-0469-y
93. Gaul C, van Doorn C, Webering N, et al. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain.* 2011;12:475-83. doi: 10.1007/s10194-011-0348-y
94. Wallasch TM, Angeli A, Kropp P. Outcomes of headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. *Headache.* 2012;52(7):1094-105. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02189.x
95. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(1):86-92. doi: 10.1007/s11916-011-0233-z
96. Осипова ВВ. Психологические аспекты боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(1):4-8. doi: 10.14412/2074-2711-2010-62 [Osipova VV. Pain: psychological aspects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(1):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2010-62 (In Russ.)].
97. Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral Approaches for Primary Headaches: Recent Advances. *Headache.* 2018;58(6):913-25. doi: 10.1111/head.13337
98. Головачева ВА, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. Неврологический журнал. 2015;3(20):37-43. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Migraine Patients. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2015;3(20):37-43 (In Russ.)].
99. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACDC, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD012295. doi: 10.1002/14651858.CD012295.pub2
100. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
101. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain.* 2015;9(4):213-24. doi: 10.1177/2049463715578291
102. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn.* 2019 Apr;13(2):183-9. doi: 10.1007/s11571-019-09519-y
103. Otis JD. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2007. 114p.
104. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2019;20(1):17. doi: 10.1186/s10194-019-0965-4
105. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, et al. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2019;39(4):544-55. doi: 10.1177/0333102418781795
106. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain.* 2007;128(1-2):111-27. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.007
107. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2008;33:125-40. doi: 10.1007/s10484-008-9060-3
108. Falsiroli Maistrello L, Geri T, Gianola S, et al. Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2018;9:254. doi: 10.3389/fneur.2018.00254
109. Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med.* 2018;16(5):312-21. doi: 10.1016/j.joim.2018.06.002
110. Yin Jiang, Peng Bai, Hao Chen, et al. The effect of acupuncture on the quality of life in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9:1190. doi: 10.3389/fphar.2018.01190
111. Feng-Jiao Shen, Jia Xu, Yi-Jun Zhan, et al. Acupuncture for migraine: A systematic review and meta-analysis. *World J Acupunct – Moxibustion.* 2019;29(1):7-14. doi: 10.1016/j.wjam.2019.03.004
112. Lemmens J, de Pauw J, van Soom T, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2019;20(1):16. doi: 10.1186/s10194-019-0961-8

113. Kroll LS, Hammarlund CS, Linde M, et al. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1805-16. doi: 10.1177/0333102417752119
114. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, et al. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: a large retrospective cohort study. *J Am Board Fam Med*. 2018;1(2):211-8. doi: 10.3122/jabfm.2018.02.170188
115. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37:864-72. doi: 10.1177/0333102416655159
116. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2013;260(11):2793-801. doi: 10.1007/s00415-013-7072-2
117. Conforto AB, Amaro E Jr, Goncalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2014;34(6):464-72. doi: 10.1177/0333102413515340
118. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator. A-randomized-controlled-trial. *Neurology*. 2013;80:697-704. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182825055
119. Chou D, Yugrakh M, Winegarne D, et al. Acute-migraine-therapy-with-external-trigeminal-neurostimulation-ACME-A-randomized-controlled-trial. *Cephalalgia*. 2019;39(1):3-14. doi: 10.1177/0333102418811573
120. Cadalso RT Jr, Daugherty J, Holmes C, et al. Efficacy of electrical stimulation of the occipital nerve in intractable primary headache disorders: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018;32(1):40-52. doi: 10.11607/ofph.1784
121. Yang Y, Song M, Fan Y, Ma K. Occipital nerve stimulation for migraine: a systematic review. *Pain Pract*. 2016;16(4):509-17. doi: 10.1111/papr.12303
122. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48(6):778-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.04.2020/11.06.2020/19.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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.

Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Екушева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>
Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>
Наприенко М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>
Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Артёменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Курушина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
Исагуляи Э.Д. <https://orcid.org/0000-0003-1191-9357>
Техт А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ)

Парфенов В.А.¹, Яхно Н.Н.¹, Давыдов О.С.², Кукушкин М.Л.², Чурюканов М.В.^{1,3}, Головачева В.А.¹, Евзиков Г.Ю.¹, Исайкин А.И.¹, Иванова М.А.¹, Каратеев А.Е.⁴, Амелин А.В.⁵, Ачкасов Е.Е.¹, Ахмадеева Л.Р.⁶, Бахтгадзе М.А.⁷, Баранцевич Е.Р.⁵, Барулин А.Е.⁸, Белова А.Н.⁹, Бельская Г.Н.¹⁰, Быченко В.Г.¹¹, Доронина О.Б.¹², Древаль О.Н.¹³, Загорулько О.И.³, Исагулян Э.Д.¹⁴, Искра Д.А.¹⁵, Калинин П.П.¹⁶, Каракулова Ю.В.¹⁷, Курушина О.В.⁸, Медведева Л.А.³, Меркулова Д.М.¹⁸, Рачин А.П.¹⁹, Сергиенко Д.А.²⁰, Строков И.А.¹, Хабиров Ф.А.²¹, Широков В.А.^{22,23}, Якупов Э.З.²⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ⁹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ¹⁰ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва; ¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; ¹²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ¹³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ¹⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва; ¹⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁶ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток; ¹⁷ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ¹⁸Неврологический центр им. Б.М. Гехта, Москва; ¹⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва; ²⁰ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск; ²¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ²²НПО «Клиника неврологии» ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», Екатеринбург; ²³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ²⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ³Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ⁴Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁶Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁷Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1; ⁹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ¹⁰Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ¹¹Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4; ¹²Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ¹³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ¹⁴Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 5; ¹⁵Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ¹⁶Россия, 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2; ¹⁷Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁸Россия, 129128, Москва, ул. Будаевская, 2, стр. 4; ¹⁹Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32; ²⁰Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64; ²¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ²²Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30; ²³Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²⁴Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

При обследовании пациента с пояснично-крестцовой болью необходимо исключить специфическую причину заболевания. Диагноз дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии (ДПКР) основывается на клиническом обследовании; для исключения других причин радикулопатии и оценки грыжи межпозвоночного диска информативна магнитно-резонансная томография (МРТ). Если отсутствуют признаки компрессии конского хвоста и спинного мозга и не планируется эпидуральное введение глюкокортикоидов или неотложное хирургическое лечение, нет оснований для раннего (в первые 4 нед) проведения МРТ.

Рекомендуется информировать пациента с ДПКР о возможности регресса грыжи межпозвоночного диска и естественного выздоровления, целесообразности сохранения физической активности. Для облегчения острой боли целесообразны эпидуральное введение местных анестетиков и глюкокортикоидов, использование нестероидных противовоспалительных препаратов. В качестве дополнительных методов при острой ДПКР могут применяться антиконвульсанты (прегабалин и габапентин), миорелаксанты и витамины группы В, при хронической ДПКР –

психологические методы терапии (когнитивно-поведенческая терапия), антидепрессанты, лечебная гимнастика (кинезиотерапия), мануальная терапия и иглорефлексотерапия. Консультация нейрохирурга для проведения возможной микродискектомии показана при наличии синдрома поражения конского хвоста (экстренно), а также при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 4–8 нед. В профилактических целях рекомендуются лечебная гимнастика (кинезиотерапия) с образовательной программой по предупреждению чрезмерных физических нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах, обучению правильным способам подъема тяжестей и т. д.

Ключевые слова: дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия; эпидуральное введение глюкокортикоидов; нестероидные противовоспалительные препараты; противоспазматические средства; лечебная гимнастика; микродискектомия; мануальная терапия; синдром поражения конского хвоста; регресс грыжи межпозвоночного диска.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24

Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP)

Parfenov V.A.¹, Yakhno N.N.¹, Davydov O.S.², Kukushkin M.L.², Churyukanov M.V.^{1,3}, Golovacheva V.A.¹, Evzikov G.Yu.¹, Isaikin A.I.¹, Ivanova M.A.¹, Karateev A.E.⁴, Amelin A.V.⁵, Achkasov E.E.¹, Akhmadeeva L.R.⁶, Bakhtadze M.A.⁷, Barantsevich E.R.⁵, Barulin A.E.⁸, Belova A.N.⁹, Belskaya G.N.¹⁰, Bychenko V.G.¹¹, Doronina O.B.¹², Dreval O.N.¹³, Zagorulko O.I.³, Isagulyan E.D.¹⁴, Iskra D.A.¹⁵, Kalinsky P.P.¹⁶, Karakulova Yu.V.¹⁷, Kurushina O.V.⁸, Medvedeva L.A.³, Merkulova D.M.¹⁸, Rachin A.P.¹⁹, Sergienko D.A.²⁰, Strokov I.A.¹, Khabirov F.A.²¹, Shirokov V.A.^{22,23}, Yakupov E.Z.²⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Institute for General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ³Academician B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; ⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁵Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁸Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd; ⁹Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ¹⁰Research Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ¹¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ¹³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴Academician N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹⁶Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok; ¹⁷Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁸B.M. Gekht Neurology Center, Moscow; ¹⁹National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁰South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk; ²¹Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²²Research and Production Unit, Neurology Clinic, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg; ²³Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²⁴Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia; ³2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia; ⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁵6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁶3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁷1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁸1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia; ⁹10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ¹⁰80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ¹¹4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia; ¹²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ¹³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ¹⁴16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Build. 5, Moscow 125047, Russia; ¹⁵2, Litovskaya St., Petersburg 194100, Russia; ¹⁶2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002, Russia; ¹⁷26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁸2, Budayskaya St., Build. 4, Moscow 129128, Russia; ¹⁹32, Novyi Arbat St., Moscow 121099, Russia; ²⁰64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092, Russia; ²¹36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²²30, Popov St., Yekaterinburg 620014, Russia; ²³3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia; ²⁴49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia

When examining a patient with lumbosacral pain, it is necessary to rule out the specific cause of the disease. The diagnosis of discogenic lumbosacral radiculopathy (DLSR) is based on clinical examination; magnetic resonance imaging (MRI) is of informative value in excluding other causes of radiculopathy and in evaluating disk herniation. If the signs of cauda equina and spinal cord compression are absent, and no epidural glucocorticoid injection or urgent surgical treatment is scheduled, there is no reason for early (within the first 4 weeks) MRI.

It is recommended to inform the patient with DLSR about the possibility of disk herniation regression and natural recovery and about the advisability of maintaining physical activity. Epidural administration of local anesthetics and glucocorticoids and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs are advisable to relieve acute pain. Anticonvulsants (pregabalin and gabapentin), muscle relaxants, and B vitamins can be used as additional methods for acute DLSR; psychological therapies (cognitive behavioral therapy), antidepressants, therapeutic exercises (kinesiotherapy), manual therapy, and acupuncture are effective in chronic DLSR. Consultation with a neurosurgeon for possible microdiscectomy is indicated in the presence of cauda equina syndrome (urgently) and in the absence of medical therapy effects within 4–8 weeks.

Therapeutic exercises (kinesiotherapy) with an educational program for prevention of strenuous physical activity and static and uncomfortable positions for a long time, as well as for teaching how to lift weights properly, etc. are recommended for preventive purposes.

Keywords: discogenic lumbosacral radiculopathy; epidural glucocorticoid injection; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; antiepileptic drugs; therapeutic exercises; microdiscectomy; manual therapy; cauda equina syndrome; disk herniation regression.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24

Пояснично-крестцовая боль (ПКБ) — одна из наиболее частых причин обращения к врачу, она занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю числа лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. ПКБ может быть вызвана дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (ДПКР) — повреждением поясничных или крестцовых корешков спинномозговых нервов, которое возникает вследствие смещения компонентов межпозвоночного диска за пределы нормальных границ (протрузия, экструзия) и проявляется болью и/или чувствительными расстройствами в соответствующих дерматомах, слабостью в соответствующих миотомах (индикаторных мышцах), снижением или утратой колленного либо ахиллова рефлекса [2].

Распространенность ДПКР колеблется, по разным данным, от 1,6 до 13,4%, она преобладает в возрасте 45–64 лет, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [3, 4]. Среди пациентов с ПКБ, обратившихся к врачу общей практики, ДПКР устанавливается в 2–11% случаев [5]. Наиболее часто ДПКР вызвана поражением нижних поясничных или первого крестцового корешка вследствие грыжи межпозвоночного диска между L_{IV} и L_V, L_V и S₁ [2, 6–8]. Выделяют острую (в течение 4 нед), подострую (в период с 4-й по 12-ю неделю) и хроническую (после 12 нед) ДПКР [9, 10].

Распространенность грыж межпозвоночных дисков, в том числе без каких-либо симптомов, в популяции велика, поэтому очень важна комплексная клиничко-нейровизуализационная оценка пациента с анализом изменений дисков с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) [11].

Причины и факторы риска развития ДПКР

В формирование грыж межпозвоночных дисков вносит вклад сочетание нарастающих с возрастом дегенеративных изменений структур позвоночника, особенностей строения соединительной ткани и физических нагрузок (тяжелый физический труд, нефизиологические позы при работе, статические нагрузки, резкие неподготовленные движения) [2, 12–17]. В отношении первого эпизода ДПКР отмечена важная роль тяжелой физической нагрузки, ожирения и курения [18]. Грыжи межпозвоночных дисков по результатам МРТ или РКТ удобно описывать в соответствии с классификацией [15], в которой выделяются протрузия диска (билатеральный размер основания грыжевого фрагмента больше, чем билатеральный размер в области верхушки), экструзия диска (разрыв фиброзного кольца, билатеральный размер основания грыжевого фрагмента меньше, чем любой из размеров грыжевого фрагмента) и секвестрирование (грыжевой фрагмент располагается отдельно от диска).

Грыжи межпозвоночных дисков встречаются у многих людей пожилого, среднего и даже молодого возраста. Межпозвоночные грыжи могут не проявляться болью в спине или другими симптомами, поэтому их обнаружение, например при МРТ или РКТ позвоночника, у пациентов с ПКБ не означает, что они служат ее причиной [2, 6–8, 12, 14].

В патогенезе ДПКР, помимо компрессионно-ишемического поражения, важную роль играют местные воспали-

тельные и аутоиммунные реакции. Разрыв фиброзного кольца приводит к взаимодействию пульпозного ядра с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело, что приводит к аутоиммунным реакциям с активацией В-лимфоцитов с продукцией аутоантител и цитотоксических Т-лимфоцитов, что вызывает, в свою очередь, сложный каскад иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов, таких как интерлейкин 1 α (ИЛ1 α), ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, простагландина E2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α), поддерживающих воспаление и способствующих возникновению боли [13, 19, 20]. Иммунологический механизм лежит также в основе естественного уменьшения грыжи диска с течением времени; резорбция фрагментов грыжи происходит в течение нескольких месяцев путем биохимической деградации соединительнотканых компонентов и фагоцитоза [19, 20]. Регресс воспалительных изменений опережает уменьшение размеров грыжи диска; боль и другие неврологические нарушения проходят раньше, чем отмечается регресс грыжи диска [13, 19, 20]. Боль при ДПКР носит сочетанный характер — она является одновременно и ноцицептивной, и невропатической [21].

Обследование и диагностика

При сборе жалоб и анамнеза у пациентов с признаками ДПКР рекомендуется использовать краткий опросник для выявления признаков специфических причин боли (табл. 1) [10, 22].

Соматическое обследование проводится для исключения специфической боли в спине; оно направлено на обнаружение признаков переломов позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных процессов и других соматических заболеваний, которые могут проявляться болью в спине, и включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию живота и лимфатических узлов [2, 7, 14, 23, 24].

Таблица 1. *Симптомы опасности («красные флажки») при болях в спине*

Категория	Признаки
Возраст	Моложе 18 лет и старше 50 лет
Анамнез	Наличие недавней травмы спины Наличие злокачественного новообразования (даже в случае радикального удаления опухоли) Длительное использование глюкокортикоидов Наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунодепрессивное состояние Периодически возникающее плохое самочувствие Необъяснимая потеря массы тела
Характер и локализация боли	Постоянно прогрессирующая боль, которая не облегчается в покое («немеханическая» боль); боль в грудной клетке; необычная локализация боли: в промежности, прямой кишке, животе, влагалище Связь боли с дефекацией, мочеиспусканием, половым актом

Клиническое обследование с оценкой неврологического статуса — основа диагностики ДПКР. Ведущее значение имеют анализ локализации и характера боли, выявление парезов и расстройств чувствительности, оценка коленного и ахиллова рефлексов, исследование симптомов натяжения (тест поднятой ноги в положении сидя и лежа, прямой и перекрестный симптомы Ласега), а также исключение других специфических причин боли [2, 7, 14, 23, 24].

В некоторых случаях сходные с ДПКР проявления наблюдаются при фораминальном (латеральном поясничном) стенозе, вызванном кистой, остеофитами или другими причинами компрессии поясничных спинномозговых нервов либо синдроме грушевидной мышцы с компрессией седалищного нерва [14, 25]. Синдром грушевидной мышцы определяется на основании ее пальпации, регресса боли и других симптомов после введения анестетиков в мышцу, фораминальный стеноз — на основании клинических данных и МРТ [14, 25].

Для оценки интенсивности боли и динамики заболевания, оценки эффективности лечения целесообразно использовать визуальную аналоговую или числовую рейтинговую шкалу боли, индекс инвалидизации Освестри или Роланда—Морриса [6, 8–10].

Пациентам с проявлениями ДПКР при наличии симптомов опасности («красных флажков») рекомендуется МРТ пояснично-крестцового отдела, так как МРТ позволяет исключить специфические причины боли (опухоль, перелом и другие соматические причины) и неврологические заболевания [2, 23, 25]. Если МРТ противопоказана, рекомендуется проведение РКТ пояснично-крестцового отдела, мультиспиральной РКТ, РКТ-миелографии [2, 23, 25]. Проведение МРТ или РКТ, РКТ-миелографии требуется экстренно, если обнаруживаются признаки поражения конского хвоста: нарушения функции тазовых органов, утрата чувствительности в промежности, прогрессирующий парез ног.

Не доказана эффективность раннего (до 4 нед) проведения МРТ или РКТ позвоночника, рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, если нет симптомов опасности («красных флажков») [2, 11, 26–28]. Проведение МРТ и/или РКТ не улучшает исход заболевания у пациентов с ДПКР; напротив, у пациентов, которые информированы о наличии у них изменений по данным МРТ, отмечается более медленный регресс симптомов [29, 30]. Если в течение 4–6 нед не наблюдается улучшение состояния (регресс боли и других неврологических нарушений), то рекомендуется проведение МРТ или РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника для исключения специфической причины заболевания и, в случае обнаружения клинически значимой грыжи диска, направления на консультацию к нейрохирургу. Выполнение МРТ или РКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника может быть проведено и в ранние сроки (в течение 4 нед), если нарастают неврологические нарушения или сохраняется сильная боль и планируется эпидуральное введение стероидов и анестетиков.

В неясных случаях у пациентов с клинической картиной ДПКР могут быть использованы инструментальные методы электродиагностики (электронейромиография, игольчатая электромиография) для исключения поражения

спинного мозга и заболеваний периферической нервной системы [2, 6, 7].

Клиническая картина, течение и прогноз

Для ДПКР характерна острая простреливающая боль в пояснице и ноге, которая часто возникает на фоне значительной физической нагрузки, например подъема тяжести; она часто усиливается при кашле, чиханье, наклоне вперед и ослабевает в положении лежа [2, 6, 8, 14, 21]. Чаще (до 90% случаев) поражаются пятый поясничный (L_5) и первый крестцовый (S_1) корешки, реже — четвертый поясничный корешок (L_4), редко — верхние поясничные корешки (L_{II-III}) [2, 6, 7, 8, 14]. При поражении L_5 или S_1 корешка боль обычно распространяется ниже колена в стопу и пальцы, при поражении корешка L_4 — по передней и наружной поверхности бедра [13, 14]. При осмотре также могут быть выявлены ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, сглаженность поясничного лордоза, напряжение длинных мышц спины, наличие анталгической позы.

Основные клинические проявления ДПКР: 1) боль в нижней части спины с иррадиацией в ногу; 2) чувствительные расстройства в соответствующих дерматомах; 3) слабость в соответствующих миотомах (индикаторных мышцах); 3) снижение или утрата коленного либо ахиллова рефлекса; 4) положительные симптомы натяжения корешков [2, 6, 7, 8, 14]. Клинические проявления поражения корешков на разных уровнях представлены в табл. 2. В типичном случае преобладает невропатический болевой синдром, он характеризуется наличием интенсивных острых простреливающих, реже — жгучих болей, парестезий и других сенсорных нарушений, с распространением боли в дистальную зону дерматома.

Диагноз ДПКР устанавливается на основании клинического и неврологического осмотра при отсутствии, по данным жалоб, анамнеза и обследования, «красных флажков» (см. табл. 1) — признаков,стораживающих в отношении специфических причин боли в спине, и при наличии ее клинических и нейровизуализационных признаков [2, 7, 14, 24].

Течение ДПКР — относительно благоприятное, примерно у половины пациентов состояние улучшается в течение 4–12 нед; у большинства (55–70%) пациентов симптомы постепенно исчезают в течение года без нейрохирургического вмешательства [3, 31, 32]. В снижении интенсивности боли и других проявлений ДПКР имеет значение не только уменьшение размеров грыжи диска, но и регресс воспаления, который возникает значительно раньше (в течение 1 мес), чем регресс грыжи (через несколько месяцев) [31].

Спонтанный частичный регресс секвестрированной грыжи диска наблюдается в 96% случаев, экструзии — в 70%, протрузии диска — в 41%, полный регресс секвестрированной грыжи — почти в половине (43%) наблюдений [32]. По данным повторных МРТ-исследований, в течение года отмечается более чем двукратное уменьшение размера примерно 60–70% грыж межпозвоночного диска [33].

Лечение

Нелекарственные методы

Рекомендуется информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, возможности само-

Таблица 2. Симптомы поражения поясничных и крестцовых корешков

Корешок	Иррадиация боли	Чувствительные расстройства	Проявления мышечной слабости	Изменяющийся рефлекс
L _I	Паховая область	Паховая область	Сгибание бедра	Кремастерный
L _{II}	Паховая область, передняя поверхность бедра	Передняя поверхность бедра	Сгибание бедра, приведение бедра	Абдукторный
L _{III}	Передняя поверхность бедра, коленный сустав	Дистальные отделы переднемедиальной поверхности бедра, область коленного сустава	Разгибание голени, сгибание и приведение бедра	Коленный, абдукторный
L _{IV}	Передняя поверхность бедра, медиальная поверхность голени	Медиальная поверхность голени	Разгибание голени, сгибание и приведение бедра	Коленный
L _V	Заднелатеральная поверхность бедра, латеральная поверхность голени, медиальный край стопы до I–II пальцев	Латеральная поверхность голени, тыльная поверхность стопы, I–II пальцы	Тыльное сгибание стопы и большого пальца, разгибание бедра	Нет
S _I	Задняя поверхность бедра и голени, латеральный край стопы	Заднелатеральная поверхность голени, латеральный край стопы	Подшвенное сгибание стопы и пальцев, сгибание голени и бедра	Ахиллов

произвольного регресса грыжи диска. Ускорить выздоровление могут адекватные текущему состоянию физическая, социальная и профессиональная активность, избегание длительного постельного режима [4, 11, 26–28, 34–36].

В тех случаях, когда пациенты вследствие интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 3–5 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания [37]. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это – способ уменьшить боль, а не метод лечения [37].

Лечебная гимнастика (кинезитерапия) рекомендуется пациентам с ДПКР при ослаблении боли, потому что она способна дополнительно уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [35, 38]. Не отмечено преимуществ какого-то определенного типа гимнастики; необходимо заниматься под контролем специалиста, избегая неадекватных упражнений [35, 38, 39]. Сохранение физической активности достоверно способствует выздоровлению, положительно влияет на общее состояние пациентов [40].

Мануальная терапия рекомендуется пациентам с острой и хронической ДПКР, так как ее проведение может уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [27, 28, 41–47]. Отмечено положительное влияние мануальной терапии на функциональное состояние пациентов в сравнении с ее имитацией [42, 43]. При острой ДПКР проведение мануальной терапии связано с риском увеличения размеров грыжи по данным МРТ [41]. Целесообразна комбинация мануальной терапии с лечебной гимнастикой [26, 28].

Психологические методы, включающие когнитивно-поведенческую терапию и терапию осознанности (майндфулнесс), могут быть использованы у пациентов с хронической ДПКР, поскольку они снижают боль и улучшают функцио-

нальное состояние пациентов с хронической болью в спине [48–52].

Иглорефлексотерапия может быть использована при хронической ДПКР, потому что позволяет уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [44, 53, 54]. Эксперты некоторых стран [26–28] не рекомендуют иглорефлексотерапию при ДПКР.

Массаж мышц спины и нижних конечностей не является эффективным методом при ДПКР и не рекомендуется экспертами разных стран [26–28]. Возможно использование массажа в комплексной терапии с лечебной гимнастикой и мануальной терапией; в некоторых исследованиях отмечено ослабление боли после массажа [55].

Различные методы физиотерапевтического лечения (электростимуляция, применение лазера, ультразвуковое лечение, вытяжение) не рекомендуются при ДПКР, так как не получено доказательств их эффективности [35, 56].

Ношение корсетов, бандажей, поясов и других специальных ортопедических приспособлений, фиксирующих пояснично-крестцовый отдел позвоночника, нецелесообразно при ДПКР, поскольку эти методы не облегчают боль и не улучшают функциональную активность пациентов [35, 44]. Ношение перечисленных приспособлений рекомендуется при наличии показаний к ортопедической коррекции – независимо от присутствия или отсутствия ДПКР.

Лекарственная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть использованы у пациентов с ДПКР, так как они способны уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [57–59]. Рекомендуется назначать НПВП в эффективных дозах на срок, необходимый для контроля интенсивной боли [59–62]. В настоящее время не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения боли в спине [59–61]. Назначение НПВП – наиболее распро-

страненная тактика ведения пациентов с острой и подострой ДПКР [11]. При выборе НПВП необходимо учитывать наличие показаний и противопоказаний для их использования, а также коморбидных заболеваний, факторы риска лекарственных осложнений, наличие и возможность негативного фармакологического взаимодействия с другими лекарственными средствами [62].

Антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) обоснованно используются при ДПКР, учитывая их положительный эффект при невропатической боли [57, 63, 64]. В то же время в недавно проведенном большом исследовании не показано достоверного преимущества прегабалина над плацебо при острой и хронической ДПКР [65]. Не отмечено эффективности антиконвульсантов и по данным систематического обзора [66].

Антидепрессанты также имеют обоснование для использования у пациентов с хронической ДПКР, потому что они оказывают противоболевое действие при хронической неспецифической боли в спине [67]. Вероятно, прием антидепрессантов наиболее обоснован при наличии сопутствующего депрессивного расстройства. Их применение остается предметом дискуссий, эксперты некоторых стран не рекомендуют назначать антидепрессанты при ДПКР [26–28].

Комплекс витаминов группы В имеет обоснование для использования при острой ДПКР в комбинации с НПВП для уменьшения боли, так как добавление витаминов группы В к НПВП может оказать дополнительное обезболивающее действие при острой ПКБ [68–70].

Миорелаксанты (толперизон и тизанидин) следует использовать при ДПКР, если имеются дополнительные скелетно-мышечные причины боли, при которых они эффективны [71]. В настоящее время не установлено преимущества какого-либо одного миорелаксанта перед другими в отношении уменьшения боли в спине [71].

Глюкокортикоиды внутрь, внутримышечно или внутривенно не рекомендуются, потому что они приводят лишь к кратковременному ослаблению боли [57, 72] и могут сопровождаться существенными нежелательными эффектами.

Парацетамол не рекомендуется в качестве самостоятельного средства лечения при боли в спине, обусловленной ДПКР, поскольку нет убедительных доказательств его эффективности при неспецифической боли в спине [73, 74].

Препараты, содержащие опиоиды, не рекомендуются при ДПКР, потому что их эффект краткосрочен [57], возможны существенные побочные эффекты и развитие зависимости. Тем не менее препараты на основе опиоидов (например, трамадол) могут применяться для кратковременного купирования непереносимой высокоинтенсивной боли при невозможности сделать это другим способом.

Эпидуральное введение местных анестетиков и глюкокортикоидов рекомендуется пациентам с острой и подострой ДПКР при значительной интенсивности боли, так как оно может привести к существенному уменьшению боли и улучшению функциональной активности пациентов [2, 13, 26–28, 75, 76]. Возможны различные методы введения глюкокортикоидов: каудальный, трансфораминальный и интраламинарный [75]. Проведение эпидуральных введений глюкокортикоидов целесообразно осу-

ществлять под контролем рентгеноскопии или ультразвукового сканирования, которые повышают точность процедуры; трансфораминальное введение наиболее эффективно [2, 75]. Эпидуральное введение местных анестетиков и глюкокортикоидов должно проводиться специалистом, прошедшим профильную подготовку и владеющим соответствующими навыками, и выполняться в условиях помещения, оборудованного для проведения эпидуральных инъекций и имеющего все необходимое для оказания неотложной помощи в случаях развития возможных осложнений.

Хирургическое лечение

Консультация нейрохирурга показана пациентам с ДПКР, если в течение 4–6 нед нет эффекта от консервативной терапии, потому что *микродискэктомия*, открытая или малоинвазивная (эндоскопическая), имеет преимущество в отношении снижения боли и улучшения функциональной активности пациентов по сравнению с продолжением консервативного лечения через 6–12 нед с момента развития заболевания [77–79]. Экстренная консультация нейрохирурга рекомендуется в ранние сроки (первые дни заболевания) при наличии синдрома поражения корешков конского хвоста (нарушение функции тазовых органов, онемение в промежности, слабость в стопах), потому что хирургическое лечение снижает боль и предупреждает инвалидизацию [77–80]. При выраженных проявлениях ДПКР микродискэктомия обеспечивает более эффективное облегчение симптомов, чем консервативные или малоинвазивные методы лечения. Микродискэктомия реже, чем другие спинальные операции, приводит к летальному исходу (менее одного случая на 1 тыс. операций), вызывает появление или нарастание неврологического дефицита (1–3%), сопровождается раневыми осложнениями (1–2%) [81]. Частота повторных операций может достигать 10% [79].

При четырехлетнем наблюдении 501 пациента с ДПКР в 13 спинальных центрах США, которые методом рандомизации были направлены на хирургическое или консервативное лечение, отмечены сходные краткосрочные показатели эффективности [77, 82], однако через 4 года хирургическое лечение ассоциировалось с незначительным улучшением общего функционального состояния и тенденцией к более высокой частоте возвращения к работе (88,4%), чем консервативная терапия (78,4%) [77, 82]. В то же время в ряде других проспективных длительных наблюдений за больными ДПКР не показано преимущество хирургических способов лечения над консервативными [83, 84].

Пациенты, которым рекомендуется хирургическое лечение, должны быть информированы о рисках осложнений при операции, возможности полного выздоровления и безоперативного лечения.

Другие методы терапии

Хирургическая нейромодуляция (электростимуляция задних столбов спинного мозга) может быть использована у пациентов с хронической ДПКР, у которых не получено положительного эффекта от микродискэктомии или в случае рецидива болевого синдрома после микродискэктомии на фоне эпидурального фиброза. Проведение

у этих пациентов нейромодуляции с помощью электродов, установленных в эпидуральном пространстве, позволяет уменьшить боль и улучшить их функциональное состояние [85–89].

Введение различных лекарственных средств в межпозвоночный диск не рекомендуется при ДПКР, потому что не имеется убедительных доказательств его эффективности и оно связано с риском осложнений [79].

Профилактика

Для предупреждения появления боли в спине, включая ДПКР, рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки

в одной руке и др.) и переохлаждения, которые выделены как факторы риска возникновения боли в спине. Рекомендуется исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.), потому что они также относятся к факторам риска ПКБ [90].

С целью предупреждения повторений ДПКР рекомендуется обучение пациента правильному двигательному стереотипу, поддержание должного уровня физической активности путем регулярных занятий лечебной гимнастикой, плаванием, пешими прогулками, скандинавской ходьбой, эффективность которых в качестве методов профилактики ПКБ доказана [90].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014;14(1):180–91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003
- Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(22):2464–72. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183a4a2
- Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268–73. doi: 10.5694/mja16.00828
- Hartvigsen L, Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, et al. Leg pain location and neurological signs relate to outcomes in primary care patients with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):133. Published 2017 Mar 31. doi: 10.1186/s12891-017-1495-3
- Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine [Backache]*. Moscow; 2010. 368 p. (In Russ.)].
- Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков. Пер. с англ.; под общ. ред. проф. ВА Широкова. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 472 с. [Kremer Yu. *Zabolevaniya mezhpozvonnokovykh diskov* [Diseases of the intervertebral discs]. VA Shirokov, ed. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 472 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v nizhnei chasti spiny: mify i realnost'* [Pain in the lower back: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Deyo RA, Mirza SK. Clinical practice. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1763–72. doi: 10.1056/NEJMcpl512658
- Широков ВА, Терехов НЛ, Потатурко АВ. Влияние условий труда на распространенность поясничных болевых синдромов (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2019;13(181):76–81. Доступно по ссылке: https://urmj.ru/13_2019/tproduct/146181851-451970388713-vliyanie-usloviitruuda-na-rasprostranenn [Shirokov VA, Terekhov NL, Potaturko AV. The influence of working conditions on the prevalence of lumbar pain syndromes (literature review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;13(181):76–81. Available at: https://urmj.ru/13_2019/tproduct/146181851-451970388713-vliyanie-usloviitruuda-na-rasprostranenn (In Russ.)].
- Stafford MA, Peng P, Hill DA. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):461–73. doi: 10.1093/bja/aem238
- Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1240–8. doi: 10.1056/NEJMra1410151
- Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, et al. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *Spine J*. 2014;14(11):2525–45. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022
- Schroeder GD, Guyre CA, Vaccaro AR. The epidemiology and pathophysiology of lumbar disc herniations. *Semin Spine Surg*. 2016;28(1):2–7. doi: 10.1053/j.semss.2015.08.003
- Euro U, Knekt P, Rissanen H, et al. Risk factors for sciatica leading to hospitalization. *Eur Spine J*. 2018;27(7):1501–8. doi: 10.1007/s00586-017-5182-8
- Cook CE, Taylor J, Wright A, et al. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):65–78. doi: 10.1002/pri.1572
- Sun Z, Zhang M, Zhao XH, et al. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1009–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23696917/>
- Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–95. doi: 10.1177/0269215514540919
- Давыдов ОС, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;16(57):5–41. Доступно по ссылке: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/10.25731/RGBoli_4_2018_Article25.pdf

- [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical recommendations for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018;16(57):5-41. Available at: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/10.25731/RGBoli_4_2018_Article25.pdf (In Russ.).]
22. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(11):E613-E624. doi: 10.1503/cmaj.111271
 23. Stynes S, Konstantinou K, Ogollah R, et al. Clinical diagnostic model for sciatica developed in primary care patients with low back-related leg pain. *PLoS One*. 2018;13(4):e0191852. Pub 2018 Apr 5. doi: 10.1371/journal.pone.0191852
 24. Genevay S, Courvoisier DS, Konstantinou K, et al. Clinical classification criteria for radicular pain caused by lumbar disc herniation: the radicular pain caused by disc herniation (RAPIDH) criteria. *Spine J*. 2017;17(10):1464-71. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.005
 25. Ailianou A, Fitsiori A, Syrogiannopoulou A, et al. Review of the principal extra spinal pathologies causing sciatica and new MRI approaches. *Br J Radiol*. 2012;85(1014):672-81. doi: 10.1259/bjr/84443179
 26. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59
 27. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
 28. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2017. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2
 29. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):811-6. doi: 10.3174/ajnr.A4173
 30. Ash LM, Modic MT, Obuchowski NA, et al. Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1098-103. doi: 10.3174/ajnr.A0999
 31. Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:136-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013
 32. Konstantinou K, Dunn KM, Ogollah R, et al. Prognosis of sciatica and back-related leg pain in primary care: the ATLAS cohort. *Spine J*. 2018;18(6):1030-40. doi: 10.1016/j.spinee.2017.10.071
 33. Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and treatment of low back pain: a clinically focused review for primary care specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699-718. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.009
 34. Casey E. Natural history of radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22(1):1-5. doi: 10.1016/j.pmr.2010.10.001
 35. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505. doi: 10.7326/M16-2459
 36. Olaya-Contreras P, Styf J, Arvidsson D, et al. The effect of the stay active advice on physical activity and on the course of acute severe low back pain. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2015;7:19. Pub 2015 Aug 27. doi: 10.1186/s13102-015-0013-x
 37. Vroomen PC, de Krom MC, Wilms JT, et al. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med*. 1999;340(6):418-23. doi: 10.1056/NEJM199902113400602
 38. Fernandez M, Hartvigsen J, Ferreira ML, et al. Advice to stay active or structured exercise in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(18):1457-66. doi: 10.1097/BRS.0000000000001036
 39. Fernandez M, Ferreira ML, Refshauge KM, et al. Surgery or physical activity in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3495-512. doi: 10.1007/s00586-015-4148-y
 40. Machado LA, Maher CG, Herbert RD, et al. The effectiveness of the McKenzie method in addition to first-line care for acute low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2010;8:10. Pub 2010 Jan 26. doi: 10.1186/1741-7015-8-10
 41. Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J*. 2006;6(2):131-7. doi: 10.1016/j.spinee.2005.08.001
 42. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008112. Pub 2011 Feb 16. doi: 10.1002/14651858.CD008112.pub2
 43. Rubinstein SM, de Zoete A, van Middelkoop M, et al. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;364:l689. Pub 2019 Mar 13. doi: 10.1136/bmj.l689
 44. Furlan AD, Yazdi F, Tsertsvadze A, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy, cost-effectiveness, and safety of selected complementary and alternative medicine for neck and low-back pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:953139.
 45. Bronfort G, Hondras MA, Schulz CA, et al. Spinal manipulation and home exercise with advice for subacute and chronic back-related leg pain: a trial with adaptive allocation. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):381-91. doi: 10.7326/M14-0006
 46. Хабиров ФА, Хабирова ЮФ. Боль в шее и спине: руководство для врачей. Казань: Медицина; 2014. 504 с. [Khabirov FA, Khabirova YuF. *Bol' v sheye i spine: rukovodstvo dlya vrachej* [Pain in the neck and back: a guide for doctors]. Kazan': Meditsina; 2014. 504 p. (In Russ.).]
 47. Иваничев ГА. Миофасциальная боль. Казань; 2007. 392 с. [Ivanichev GA. *Miofasijsial'naya bol'* [Myofascial pain]. Kazan'; 2007. 392 p. (In Russ.).]
 48. Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(7):CD002014. Pub 2010 Jul 7. doi: 10.1002/14651858.CD002014.pub3
 49. Lamb SE, Hansen Z, Lall R, et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):916-23. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62164-4
 50. Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag*. 2014;7:115-24. Pub 2014 Apr 10. doi: 10.2147/PRBM.S44762
 51. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(12):1240-9. doi: 10.1001/jama.2016.2323
 52. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD000963. Pub 2014 Sep 2. doi: 10.1002/14651858.CD000963.pub3
 53. Ji M, Wang X, Chen M, et al. The efficacy of acupuncture for the treatment of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:192808. doi: 10.1155/2015/192808
 54. Huang Z, Liu S, Zhou J, et al. Efficacy and safety of acupuncture for chronic discogenic sciatica, a randomized controlled sham acupuncture trial. *Pain Med*. 2019;20(11):2303-10. doi: 10.1093/pm/pnz167
 55. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD001929. Pub 2015 Sep 1. doi: 10.1002/14651858.CD001929.pub3
 56. Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, et al. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003010. Pub 2013 Aug 19. doi: 10.1002/14651858.CD003010.pub5

57. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e497. Pub 2012 Feb 13. doi: 10.1136/bmj.e497
58. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for sciatica: an updated cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(8):586-94. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092
59. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. Pub 2020 Apr 16. doi: 10.1002/14651858.CD013581
60. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000396. Pub 2008 Jan 23. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
61. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775
62. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
63. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of gabapentin vs pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: a randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):117]. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):28-34. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3077
64. Давыдов ОС. Противосудорожные препараты за рамками эпилепсии (применение антиконвульсантов в лечении болевых синдромов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013;113(4):58-65. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/4/031997-72982013431>
- [Davydov OS. Antiepileptic drugs beyond epilepsy (the use of anticonvulsants in the treatment of pain syndromes). *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(4):58-65. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/4/031997-72982013431> (In Russ.)].
65. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1111-20. doi: 10.1056/NEJMoa1614292
66. Enke O, New HA, New CH, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):E786-E793. doi: 10.1503/cmaj.171333
67. Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010;11(12):1282-90. doi: 10.1016/j.jpain.2010.03.002
68. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911
69. Кукушкин МЛ. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. Российский журнал боли. 2019;17(3):39-45. doi: 10.25731/RASP.2019.03.31 [Kukushkin ML. Vitamins of group B (B₁, B₆, B₁₂) in complex therapy of pain syndromes. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2019;17(3):39-45. doi: 10.25731/RASP.2019.03.31 (In Russ.)].
70. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766-81. doi: 10.1093/pm/pnz216
71. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
72. Goldberg H, Firtch W, Tyburski M, et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(19):1915-23. doi: 10.1001/jama.2015.4468
73. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9
74. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225. Pub 2015 Mar 31. doi: 10.1136/bmj.h1225
75. Oliveira CB, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections for lumbosacral radicular pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013577. Pub 2020 Apr 9. doi: 10.1002/14651858.CD013577
76. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):373-81. doi: 10.7326/M15-0934
77. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(20):2441-50. doi: 10.1001/jama.296.20.2441
78. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20(4):513-22. doi: 10.1007/s00586-010-1603-7
79. Clark R, Weber RP, Kahwati L. Surgical management of lumbar radiculopathy: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):855-64. doi: 10.1007/s11606-019-05476-8
80. Ассоциация нейрохирургов РФ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела. 2014. Доступно по ссылке: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf [Assotsiatsiya neyrokhirurgov RF. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gryzh mezhpozvonkovykh diskov poyasnichno-kresttsovogo otдела*. 2014 [Association of Neurosurgeons of the Russian Federation. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of herniated discs of the lumbosacral region. 2014]. Available at: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf (In Russ.)].
81. Shriver MF, Xie JJ, Tye EY, et al. Lumbar microdiscectomy complication rates: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2015;39(4):E6. doi: 10.3171/2015.7.FOCUS15281
82. Osterman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):2409-14. doi: 10.1097/01.brs.0000239178.08796.52
83. Kennedy DJ, Zheng PZ, Smuck M, et al. A minimum of 5-year follow-up after lumbar transforaminal epidural steroid injections in patients with lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation. *Spine J*. 2018;18(1):29-35. doi: 10.1016/j.spinee.2017.08.264
84. Chou R, Baisden J, Carragee EJ, et al. Surgery for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(10):1094-109. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a105fc

85. Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal Cord Stimulation vs. Conventional Medical Management: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS Study). *Neuromodulation*. 2005;8(4):213-8. doi: 10.1111/j.1525-1403.2005.00027.x
86. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98-107. doi: 10.1227/01.neu.0000144839.65524.e0
87. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63(4):762-70. doi: 10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9
88. Schu S, Sloty PJ, Bara G, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*. 2014;17(5):443-50. doi: 10.1111/ner.12197
89. Zhao L, Manchikanti L, Kaye AD, Abd-Elseyed A. Treatment of discogenic low back pain: current treatment strategies and future options – a literature review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11):86. Pub 2019 Nov 9. doi: 10.1007/s11916-019-0821-x
90. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):199-208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.06.2020/28.07.2020/31.07.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>
Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>
Давыдов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-3252-4311>
Кукушкин М.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>
Чурюканов М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6542-1963>
Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>
Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>
Иванова М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1084-4357>
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3797-893X>
Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
Бахтадзе М.А. <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>
Баранцевич Е.Р. <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>
Барулин А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7264-3580>
Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>
Бельская Г.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Быченко В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>
Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5136-7430>
Древаль О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>
Загорюлько О.И. <https://orcid.org/0000-0002-2713-9577>
Исагулян Э.Д. <https://orcid.org/0000-0003-1191-9357>
Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>
Калинский П.П. <https://orcid.org/0000-0002-5590-9700>
Каракулова Ю.В. <http://orcid.org/0000-0002-7536-2060>
Курушина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-4364-0123>
Медведева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-4191-7224>
Меркулова Д.М. <https://orcid.org/0000-0003-0368-683X>
Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>
Строков И.А. <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>
Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Широков В.А. <http://orcid.org/0000-0003-1461-1761>
Якупов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>

Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий

Мербаум П.А., Табеева Г.Р., Сергеев А.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 2119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) — это нерешенная проблема современной неврологии в развитых странах, так как ЛИГБ становится частой причиной временной утраты трудоспособности и приводит к снижению качества жизни пациентов. Пациенты с первичной головной болью (например, страдающие головной болью напряжения или мигренью) нередко бесконтрольно применяют симптоматические препараты для купирования головной боли, что может привести к увеличению частоты и интенсивности ее эпизодов. В свою очередь, новые приступы головной боли провоцируют пациентов на употребление еще большего количества симптоматических препаратов, что приводит к формированию ЛИГБ.

В Международной классификации головных болей 3-го пересмотра ЛИГБ определяется как отдельная форма вторичной головной боли. На сегодняшний день нет единого мнения о тактике лечения и профилактики ЛИГБ. В статье обсуждаются различные подходы к профилактике и терапии ЛИГБ, их эффективность и целесообразность применения, а также факторы, влияющие на течение заболевания и возможные исходы. Особое внимание уделено ведению пациентов в период отмены, факторам риска рецидивов ЛИГБ и способам их предотвращения.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль; образовательная беседа; терапия отмены; профилактическая терапия лекарственно-индуцированной головной боли; факторы риска; рефрактерная лекарственно-индуцированная головная боль; прогноз.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Мербаум ПА, Табеева ГР, Сергеев АВ. Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):25–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31

Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies

Merbaum P.A., Tabeeva G.R., Sergeev A.V.

*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*

To manage patients with drug-induced headache (DIH) is an unsolved problem of modern neurology in developed countries, since DIH is becoming a common cause of temporary disability and leads to lower quality of life in patients. Patients with primary headache (for example, those with tension headache or migraine) frequently take symptomatic headache relief medications uncontrollably, which can result in the higher frequency and intensity of DIH episodes. In turn, new headache attacks make the patients take the increasing number of symptomatic medications, which leads to the development of DIH.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, defines DIH as a distinct form of secondary headache. To date, there is no consensus on the tactics of DIH treatment and prevention. The paper discusses different approaches to DIH prevention and treatment, the effectiveness and appropriateness of their use, as well as factors influencing illness course and possible outcomes. Particular attention is paid to the management of patients during the withdrawal period, risk factors for DIH recurrences, and ways of their prevention.

Keywords: drug-induced headache; educational talk; withdrawal therapy; prevention therapy for drug-induced headache; risk factors; drug-induced refractory headache; prognosis.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Merbaum PA, Tabeeva GR, Sergeev AV. Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):25–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31

Практика использования анальгетиков для купирования головной боли распространена повсеместно. Большинство случаев первичной головной боли, в том числе мигрени, могут успешно контролироваться путем использования симптоматических средств, особенно при оптимальном подборе эффективного и безопасного препарата. Стратегия купирования головной боли универсальна, ее

принципы хорошо разработаны, что отражено в соответствующих рекомендациях по лечению головной боли [1–4]. Несмотря на четко разработанные рекомендации по ограничению использования симптоматических средств для купирования регулярных приступов мигрени и головной боли напряжения (ГБН), частота злоупотребления анальгетиками разных классов неуклонно растет [5,

6]. Чрезмерный прием анальгетиков является распространенной проблемой и нередко приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). ЛИГБ, или абзусная головная боль, представляет собой хроническую головную боль, возникающую вследствие злоупотребления анальгетическими препаратами или другими препаратами для симптоматического лечения приступов головной боли у пациентов с уже имеющейся первичной головной болью.

ЛИГБ, как и другие виды хронической головной боли, является одной из самых частых причин временной нетрудоспособности в развитых странах. Несмотря на наличие современных критериев диагностики, принятых международным сообществом, единого мнения среди врачей о причинах, методах лечения абзусной головной боли и ее профилактики не существует. Проведены многочисленные исследования, целью которых были оптимизация терапии, разработка тактики ведения пациентов с ЛИГБ и профилактики возникновения заболевания, но результаты этих исследований на сегодняшний день остаются весьма противоречивыми. Также предметом дискуссий остаются патофизиологические механизмы возникновения ЛИГБ, возможность ее подразделения на нозологические формы и критерии успеха терапии. Целью данного обзора является обсуждение существующих на сегодняшний день стратегий ведения пациентов с ЛИГБ.

Современная классификация и стратегии ведения пациентов с ЛИГБ

ЛИГБ занимает особое место в классификации головных болей. В соответствии с Международной классификацией головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) 2018 г. ЛИГБ относится к категории вторичной боли, развивающейся на фоне другой головной боли с усилением ее симптоматики и/или вызванной употреблением таких веществ, как эрготамины, триптаны, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, комбинированные анальгетики [7]. Также сюда относится регулярное употребление комбинации вышеуказанных препаратов без злоупотребления каким-либо одним из них. Современными критериями ЛИГБ являются:

- 1) головная боль возникает чаще 15 дней в месяц у пациентов, уже страдавших головной болью;
- 2) отмечается регулярное злоупотребление одним или несколькими лекарственными препаратами для симптоматического лечения головной боли более 3 мес;
- 3) головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 [7].

Как видно из современных критериев, для диагностики ЛИГБ необходимы лишь клинические данные. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с другими видами ежедневной головной боли, будь то первичная головная боль (например, мигрень, ГБН или кластерная головная боль) или вторичная. Если факторы, которые могут свидетельствовать о других, более опасных состояниях, выявлены не были, то нет данных, свидетельствующих, что такому пациенту целесообразно проводить дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для постановки диагноза ЛИГБ.

Некоторыми авторами предложено дополнительное разделение ЛИГБ на два типа для более точного прогноза заболевания и выбора тактики терапии [8]. Первый тип – это относительно легко протекающая ЛИГБ, возникающая при злоупотреблении неопиоидными анальгетиками и препаратами, не содержащими барбитураты, а также при отсутствии выраженных поведенческих расстройств. Второй же тип, напротив, включает в себя отягощающие факторы, такие как злоупотребление опиоидами и/или барбитуратами и выраженные расстройства поведения [8].

Терапия ЛИГБ является трудной задачей, так как на сегодняшний день не существует универсального подхода к лечению и профилактике данного заболевания. Следует рассматривать различные варианты существующих подходов к терапии и данные клинических исследований их эффективности.

Образовательная беседа. ЛИГБ рассматривается как заболевание, которое, по-видимому, можно предотвратить [9]. Одной из наиболее значимых стратегий предотвращения развития ЛИГБ является образовательная беседа. Суть ее состоит в информировании пациента о том, что при применении анальгетиков возможно развитие не только побочных эффектов в виде проблем с желудочно-кишечным трактом и повышенной кровоточивости, но и, при чрезмерном их употреблении, хронической головной боли. Неосведомленность пациента о возможности возникновения ЛИГБ играет большую роль в развитии этого заболевания, так как многие пациенты используют несколько препаратов одновременно, считая, что это увеличивает или ускоряет эффект действия анальгетика, либо не придают значения количеству потребляемых лекарственных средств за месяц. Во многих случаях одной лишь разъяснительной беседы бывает достаточно для эффективного предотвращения ЛИГБ, а также успешного лечения уже развившегося заболевания [10].

В нескольких исследованиях было показано, что большинство пациентов с ЛИГБ никогда не слышали или очень мало знают о хронификации головной боли при избыточном приеме анальгетиков [10–12]. Не только пациенты, но и сотрудники сферы здравоохранения иногда не знакомы с таким понятием, как ЛИГБ. Ключевым звеном, влияющим на принятие решения пациента о приеме анальгетического препарата, является провизор или фармацевт в аптеке. Так, в недавнем исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что из 326 опрошенных фармацевтов, работающих в аптеке, 10% вообще не знали о таком состоянии и только 8,6% опрошенных ответили, что все пять видов предлагаемых анальгетиков могут вызывать абзусную головную боль [13].

В Дании эту проблему решили путем информирования населения о ЛИГБ с помощью раздаточных материалов, передач на центральном телевидении и размещения информации на интернет-ресурсах. Так, появилась справочная информация о вреде злоупотребления анальгетиками и необходимости рационального подхода к терапии, доступная обычным жителям. Опубликовано большое количество статей для специалистов здравоохранения, организованы специальные конференции. В результате этих несложных, но эффективных мер число людей, осведомленных о проблеме ЛИГБ, в Дании увеличилось до 38% [14].

Отказ от приема препаратов. Полное прекращение приема вызвавшего ЛИГБ лекарственного препарата сегодня считается одним из наиболее эффективных методов борьбы с хронической ежедневной головной болью [15]. Так, у пациентов с нетяжелым течением мигрени и ЛИГБ эффективность отмены препарата достигает 70% [15]. В последних исследованиях было показано, что у пациентов, полностью отказавшихся от приема анальгетиков, степень уменьшения выраженности нетрудоспособности была значительно выше, чем у тех, кто применял препарат эпизодически (но не более 2 доз в неделю). В обеих группах в течение 12 мес значительно улучшилось качество жизни пациентов, но у пациентов, полностью прекративших прием анальгетиков, прогресс был более быстрым [16].

При прекращении приема препарата, вызвавшего ЛИГБ, возможно развитие синдрома отмены. Данный синдром обычно возникает в течение 2–10 дней после последнего приема анальгетика. К его проявлениям относятся повышение интенсивности головной боли, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения сна, беспокойство, тревога и раздражительность. Отмечена зависимость продолжительности данного периода от вида избыточно применяемых препаратов: около 4 дней для триптанов, 7 дней для эрготаминов, 10 дней для НПВП. Для достижения быстрого результата оптимальным считается одномоментное прекращение приема препарата, вызвавшего ЛИГБ. Однако пациентам, злоупотребляющим опиатами, барбитуратами или бензодиазепинами, рекомендована постепенная их отмена [17].

Несмотря на возможность развития синдрома отмены, прекращение приема препарата возможно как в условиях стационара, так и амбулаторно, при этом эффективность в таких случаях значительно не различается. Некоторые авторы рекомендуют проводить отмену в стационаре у пациентов, страдающих ЛИГБ второго типа, а также пациентов, длительно страдающих ЛИГБ, имеющих сопутствующие психические заболевания, и тех, кто уже пытался полностью отказаться от приема анальгетиков амбулаторно, но безуспешно [18]. Для уменьшения выраженности проявлений синдрома отмены некоторые авторы рекомендуют прием метоклопрамида (10 мг внутримышечно, или 20 мг ректально, или по 1 таблетке 1–3 раза в сутки) при тошноте и рвоте, фенобарбитал (100–200 мг в первые 4–5 дней) при отмене опиоидов или комбинированных анальгетиков, а также НПВП (напроксен 500 мг, индометацин 100 мг) и триптаны (элетриптан 40 мг внутрь, суматриптан 100 мг, наратриптан 2,5 мг, золмитриптан 2,5 мг) для купирования головной боли, но исключая препарат, вызвавший ЛИГБ [19].

Детоксикационная терапия. Нет единого протокола или рекомендаций по поводу того, стоит ли проводить детоксикацию и как именно это необходимо делать для достижения длительной ремиссии ЛИГБ. Некоторые авторы выступают за проведение детоксикационной терапии. Так, участники масштабного исследования протокола СОМОЕСТАС, направленного на выявление факторов, влияющих на исход ЛИГБ, говорят об эффективности метода [20, 21]. Другие исследователи предлагают такие способы, как внутривенная регидратация физиологическим раствором, внутривенное введение аспирин или дигидроэрго-

тамина либо прием симптоматических препаратов, но не из группы препарата, вызвавшего ЛИГБ [22–26]. Что касается применения глюкокортикоидов, их эффективность при оценке различных параметров тяжести головной боли не доказана [27].

Существует также иная точка зрения относительно детоксикации. Некоторые эксперты считают, что она не является обязательным этапом лечения ЛИГБ [28–30]. В таком случае исследователи предлагают сэкономить время и бюджет, сразу перейдя к профилактической терапии топирамамом или онаботулотоксина А. Стоит отметить, что в этих исследованиях не ставилось целью проверить эффективность детоксикационной терапии в отдельности, поэтому данный вопрос требует дальнейшего обсуждения и проведения целенаправленных исследований [28–30].

Профилактическая терапия. Профилактическая терапия является важным инструментом для предотвращения перехода эпизодической головной боли в хроническую. Что касается лечения уже существующей хронической головной боли, вызванной злоупотреблением лекарственными препаратами, необходимость назначения профилактической терапии остается спорной. В одних исследованиях добавление профилактического лечения к прекращению приема симптоматического средства не влияло на исход заболевания [31]. Однако в недавнем систематическом обзоре за период 2004–2014 гг. показано преимущество отмены избыточно употребляемого лекарственного препарата в сочетании с профилактическим лечением по сравнению только с отменой препарата, вызвавшего ЛИГБ [21].

Профилактический препарат выбирается с учетом типа первичной головной боли, побочных эффектов и наличия у пациента сопутствующих заболеваний. Например, сопутствующие эмоциональные расстройства приводят к уменьшению приверженности терапии и часто становятся факторами риска неуспеха лечения. Также стоит учитывать образ жизни пациента, наличие у него избыточной массы тела, низкой физической активности, курения [32]. Руководствоваться в выборе препарата в первую очередь следует уже существующими рекомендациями по лечению хронической головной боли разных типов (табл. 1 и 2) [1, 33, 34].

Начинать следует с малых доз препарата первой линии, постепенно титруя до терапевтической дозы для уменьшения выраженности нежелательных эффектов. Если наращивание дозы препарата первой линии невозможно или не приносит терапевтического эффекта, допустим переход на препарат второй линии. Исходя из современных рекомендаций, могут быть использованы такие препараты, как бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты. Также имеются большие рандомизированные клинические исследования, результаты которых подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость использования онаботулотоксина А при хронической мигрени в сочетании с ЛИГБ даже при продолжении приема препарата, вызвавшего ЛИГБ. Несмотря на это, стоит отметить, что целью таких исследований было лечение хронической мигрени с ЛИГБ и без нее, а не ЛИГБ в отдельности, что требует дальнейшего изучения [35, 36].

Таблица 1. Рекомендации по лечению хронической мигрени [33]

Препарат	Начальная доза	Терапевтическая доза
<i>Первая линия терапии</i>		
Метопролол	25 мг 2 раза в сутки	25–100 мг 2 раза в сутки
Пропранолол	10 мг 3 раза в сутки	20–80 мг 3 раза в сутки
Атенолол	25 мг в сутки	50–100 мг в сутки
Топирамат	12,5 мг на ночь	25–100 мг 2 раза в сутки
Вальпроат натрия	200 мг на ночь	400–800 мг 2 раза в сутки
Кандесартан	4 мг/сут	12–16 мг/сут
Онаботулоксин А	–	155–195 Ед
<i>Вторая линия терапии</i>		
Амитриптилин	10 мг на ночь	25–100 мг на ночь
Флунаризин	5 мг/сут	5–10 мг/сут

Новые перспективные препараты моноклональных антител к белку CGRP также продемонстрировали в исследованиях свою эффективность в качестве средств для профилактического лечения пациентов, страдающих мигренью как без ЛИГБ, так и с ЛИГБ. Это новый класс препаратов, и на сегодняшний день нет точных данных об эффективности их применения в реальной клинической практике у пациентов с ЛИГБ [37].

Прогноз течения ЛИГБ

Как известно, профилактическая терапия является эффективным методом лечения ЛИГБ, и большинство исследований сфокусировано на оценке ее влияния на течение заболевания [35, 38, 39]. Однако большинство проводимых исследований ограничены сроком наблюдения в один год, что создает сложности для обсуждения длительного прогноза течения ЛИГБ. Исследователи, сконцентрировавшие свое внимание на отсроченном исходе, все же получили некоторые данные. Например, стали известны факторы, которые могут свидетельствовать о благоприятном течении заболевания, такие как низкая частота головной боли в начале наблюдения и полный отказ пациента от препарата, вызвавшего

Таблица 2. Рекомендации по лечению хронической ГБН [1, 34]

Препарат	Терапевтическая доза, мг	Уровень доказательности
Амитриптилин	50–150	A
Миртазапин	30	B
Кломипрамин	75–150	B
Доксепин	50–150	B
Венлафаксин	150	C

ЛИГБ [39]. Имеются данные о том, что полный отказ от симптоматических препаратов в течение одного года является предиктором длительной ремиссии [39–41].

Не менее важным фактором является положительная динамика при полной отмене препарата – приблизительно 30% пациентов с ЛИГБ отвечают на терапию отмены [38]. Эти пациенты при длительном наблюдении (в течение 5 лет) сохраняют хороший результат лечения [42]. Еще более обнадеживающими явились результаты наблюдения пациентов с ранним ответом на терапию отмены, т. е. без рецидива хронической головной боли в течение года после терапии [40]. Большинство (86%) таких пациентов не страдали хронической головной болью даже через 9 лет после отмены «виновного» препарата. Эти данные коррелируют с ре-

зультатами предыдущих, менее продолжительных, исследований [40].

Более интересными для исследователей оказались факторы, предрасполагающие к возникновению рецидива. Рецидивирование ЛИГБ является актуальной проблемой, так как у 30–45% пациентов отмечается повторное возникновение злоупотребления, даже после успешного лечения, причем 94% рецидивов возникало в первый год после отмены препарата, вызвавшего ЛИГБ [41]. При более длительном наблюдении за пациентами (в течение 6 лет) рецидив ЛИГБ регистрировался у 40–50% пациентов [42–44]. На сегодняшний день у экспертов нет единого мнения о причинах рецидивирования ЛИГБ, но есть очевидные предпосылки к возврату заболевания. К ним относятся: длительное течение хронической головной боли, длительный регулярный прием анальгетического препарата в больших количествах, множественное безуспешное обращение к разным специалистам в поисках лечения, курение, злоупотребление алкоголем [45–47]. Также важную роль играет вид первичной головной боли: пациенты, страдающие от ГБН, имеют более высокий риск развития рецидива ЛИГБ, чем пациенты с мигренью и пациенты с сочетанием мигрени и ГБН. Возможно, в связи с этим употребление триптанов и препаратов эрготамина ассоциировано с меньшим риском повторного развития заболевания, чем применение комбинированных анальгетиков [41, 43].

Не менее важной проблемой является рефрактерная к лечению (резистентная) ЛИГБ, которая встречается примерно у 3% пациентов [39]. Вполне возможно, что число пациентов с резистентной ЛИГБ гораздо больше, но, поскольку на данный момент понятие рефрактерной хронической мигрени исключает наличие ЛИГБ, такие пациенты не учитываются при анализе этих соотношений [39]. Международное сообщество по изучению головной боли не пришло к единому мнению о том, что именно можно считать резистентной к лечению ЛИГБ, и это затрудняет обсуждение данного вопроса.

Факторы риска и причины возникновения резистентной ЛИГБ мало освещены в современной литературе, что требует дополнительных исследований. Несмотря на это, активно ведется поиск предикторов, влияющих на эффективность лечения. S. Munksgaard и соавт. [48] показали, что длительное течение ЛИГБ, большое количество употребляемых препаратов для купирования головной боли, наличие сопутствующей психиатрической патологии и рецидив ЛИГБ в анамнезе являются предпосылками к формированию рефрактерной к терапии головной боли. Были также предприняты попытки лечения рефрактерной ЛИГБ — хотя отмена препарата, вызвавшего абзус, и не привела к значительному улучшению состояния в краткосрочной перспективе, пациенты при длительном наблюдении все же отмечали позитивные изменения. По последним данным, основанным на систематическом обзоре лечения ЛИГБ, клиническое улучшение возможно в случае одновременной терапии отмены и назначения профилактического препарата для лечения хронической мигрени, при возможности, в рамках стационарного лечения [31]. В одном из исследований у одного пациента с резистентной ЛИГБ в течение года наблюдалась спонтанная ремиссия, но причина этого явления пока остается не до конца понятной [39].

Лечение ЛИГБ является непростой задачей, как и лечение любой хронической головной боли. Тем не менее некоторые центры, специализирующиеся на лечении головной боли, сообщают о позитивных результатах — успех лечения среди стационарных пациентов достигается приблизительно у 50–70% [49]. В этих случаях речь идет об успешном отказе от препарата злоупотребления и отсутствии фактов его применения в течение года, что является предиктором хорошего прогноза [49]. Однако определения того, что же можно считать успехом, в разных исследованиях основаны на разных критериях, потому такие данные сложно сопоставлять.

Так, например, P. Rossi и соавт. [49] предложили следующие критерии успешности терапии: уменьшение числа дней с головной болью на 50% и более и/или уменьшение интенсивности боли по сравнению с исходным значением. В других исследованиях среднее уменьшение числа дней с головной болью не достигло 50%, но терапия все равно оценивается как эффективная [50]. Некоторые авторы и вовсе не указывают, что именно они имеют в виду, говоря о том, что лечение было эффективным, и/или используют в своих исследованиях нерепрезентативную выборку [50, 51].

В масштабном метаанализе M. J. de Goffau и соавт. [52] были детально рассмотрены 16 исследований, посвященных лечению ЛИГБ, на предмет эффективности заявленных методик, таких как применение глюкокортикоидов, профилактической терапии и различных стратегий терапии

отмены. Все изученные исследования не отвечали критериям достоверности, так как группы сравнения не превышали 50 человек, из чего следует, что точно сделать вывод об эффективности представленных методов не представляется возможным [52].

Важно понимать, что помимо ЛИГБ существует также первичная головная боль, которая не купируется терапией отмены. Поэтому измерение числа дней с головной болью или интенсивности болевого синдрома не всегда отражает эффективность терапии ЛИГБ. Таким образом, можно предположить, что критерием успеха терапии может быть возвращение к изначальной интенсивности и частоте первичной головной боли. К тому же наблюдение за пациентами не должно составлять менее 12 мес, поскольку в этот период происходит наибольшее количество рецидивов ЛИГБ. По-видимому, отсутствие рецидива в течение года может быть надежным критерием эффективности лечения пациентов с ЛИГБ.

Заключение

Таким образом, ЛИГБ — это расстройство, которое развивается у пациентов с первичной головной болью. Состояние предотвратимо, поэтому наиболее важным этапом борьбы с данным заболеванием является своевременное и эффективное лечение первичной головной боли, а также образовательная беседа с пациентом о безопасном приеме препаратов, купирующих головную боль. Также следует отметить, что любое решение, связанное с назначением лечения, должно приниматься с участием пациента, чтобы учесть его индивидуальные потребности и особенности. В первую очередь необходимо разъяснить пациенту необходимость отказа от принимаемых им для купирования головной боли препаратов; важны психологическая поддержка пациента, информирование о проявлениях синдрома отмены и о методах борьбы с ними. Вне зависимости от выбранной тактики лечения следует приглашать пациента на амбулаторные приемы в течение года для того, чтобы отслеживать изменения его состояния и, при необходимости, корректировать терапию.

Эксперты в области головных болей до сих пор не пришли к единому мнению по многим вопросам, касающимся ЛИГБ, что значительно затрудняет проведение дальнейших исследований. В последней редакции МКГБ-3 критерии ЛИГБ были модифицированы, но все еще требуют доработки. Наличие устоявшихся диагностических критериев является необходимым условием для изучения патогенеза заболевания, факторов риска, влияющих на развитие ЛИГБ, проведения высококачественных исследований эффективности различных терапевтических стратегий и, наконец, создания клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛИГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bendtsen L, Eversb S, Lindec M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x
2. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:709-20. doi: 10.2147/NDT.S33769
3. Ахмадеева ЛР, Азимова ЮЭ, Каракулова ЮВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *РМЖ*. 2016;(7):411-9. [Akhmadeeva LR, Azimova YuE, Karakulova YuV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tension headache. *RMZh*. 2016;(7):411-9 (In Russ.)].

4. Российское общество по изучению головной боли. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с мигренью. Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ), Всероссийское общество неврологов (ВОН), 2016 г. Доступно по ссылке: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/migren-u-vzroslykh_14074/ [Российское общество по изучению головной боли. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с мигренью. Российское общество по изучению головной боли (РОИГБ), Всероссийское общество неврологов (ВОН), 2016 г. Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/migren-u-vzroslykh_14074/ (In Russ.)].
5. Da Silva AN, Lake AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache: J Head Face Pain*. 2013;54(1):211-7. doi: 10.1111/head.12223
6. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62(8):1338-42. doi: 10.1212/01.WNL.0000120545.45443.93
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018) Headache classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
8. Saper J, Lake A. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1262. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01198.x
9. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):396-401. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03157.x
10. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1097-105. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x
11. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2012;13:281-90. doi: 10.1007/s10194-012-0432-y
12. Bekkelund SI, Salvesen R. Patient satisfaction with a neurological specialist consultation for headache. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20:157-60. doi: 10.1080/028134302760234609
13. Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache*. 2014 Jun;54(6):1019-25. doi: 10.1111/head.12350
14. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1316-25. doi: 10.1177/0333102417736898
15. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: The effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2006;66(12):1894-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000217914.30994.bd
16. Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB, et al. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2019 Jun;39(7):863-72. doi: 10.1177/0333102419828994
17. Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2013 Jun;26(3):276-81. doi: 10.1097/WCO.0b013e328360d596
18. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x
19. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Apr;5(2):87-99. doi: 10.1177/2042098614522683
20. Bottiroli S, Allena M, Sances G, et al. COMOESTAS Consortium. Psychological, clinical, and therapeutic predictors of the outcome of detoxification in a large clinical population of medication-overuse headache: A six-month follow-up of the COMOESTAS Project. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1;333102418783317. doi: 10.1177/0333102418783317
21. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34(9):645-55. doi: 10.1177/0333102414521508
22. Weatherall MW, Telzerow AJ, Cittadini E, et al. Intravenous aspirin (lysine acetylsalicylate) in the inpatient management of headache. *Neurology*. 2010;75(12):1098-103. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a11
23. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36:995-7. doi: 10.1212/WNL.36.7.995
24. Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache J Head Face Pain*. 1987;27:130-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2703130.x
25. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, et al. Prognostic factors for chronic headache. *Neurology*. 2017;89:291-301. doi: 10.1212/WNL.0000000000004112
26. Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology*. 2011;77(20):1827-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182377dbb
27. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):56. doi: 10.1186/s10194-017-0763-9
28. Diener HC, Bussone G, van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x
29. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Headache*. 2007;47:170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x
30. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51:1358-73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x
31. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia*. 2015;36:371-86. doi: 10.1177/0333102415593088
32. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate, 2018. *J Headache Pain*. 2018;19(1):50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x
33. Mark W. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Weatherall Ther Adv Chronic Dis*. 2015 May;6(3):115-23. doi: 10.1177/2040622315579627
34. Ghadiri-Sani M, Silver N. Headache (chronic tension-type). *BMJ Clin. Evid*. 2016;5:1205.
35. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun;25(3):290-5. doi: 10.1097/WCO.0b013e328352c431
36. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003
37. Tepper SJ, Dinner H-C, Ashina M, et al. Erenumab in patients with chronic migraine with medication overuse. *Neurology*. 2019 May 14;92(20):2309-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497
38. Hagen K, Jensen R, Boe MG, Stovner LJ. Medication overuse headache: a critical review of end points in recent follow-up studies. *J Headache Pain*. 2010 Oct;11(5):373-7. doi: 10.1007/s10194-010-0221-4

39. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2016;0(0):1-9.
40. Boe MG, Thortveit E, Vatne A, Mygland A. Chronic headache with medication overuse: Long-term prognosis after withdrawal therapy. *Cephalalgia*. 2016;37(13):1215-21. doi: 10.1177/0333102416672493
41. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005;25:12-5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x
42. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia*. 1996;16:481-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1607481.x
43. Suhr B, Evers S, Bauer B, et al. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia*. 1999;19:44-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.1999.1901044.x
44. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, et al. Drug-induced headache: longterm follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol*. 2001;45:229-35. doi: 10.1159/000052134
45. Pini L-A, Cicero A, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia*. 2001;21:878-83. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00288.x
46. Sances G, Ghiotto N, Galli F, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*. 2010;30:329-36. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x
47. Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Medication overuse headache: Clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia*. 2007;27:1219-25. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01432.x
48. Munksgaard S, Bendtsen L, Jensen R. Treatment resistant medication overuse headache can be cured. *Headache*. 2012;52:1120-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02191.x
49. Rossi P, Jensen J, Nappi G, Allena M. The COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain*. 2009;10:407-17. doi: 10.1007/s10194-009-0159-6
50. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1192-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x
51. Mei D, Ferraro D, Zelano G, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Sep-Oct;29(5):269-75. doi: 10.1097/01.WNF.000022888.49044.99
52. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2017;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.05.2020/14.06.2020/19.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Мербаум П.А. <https://orcid.org/0000-0001-6015-1554>

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

Conflict of Interest Statement

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.

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

Пункционные технологии в лечении болевого синдрома, вызванного дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения

Белозерских К.А., Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю., Шадыжева Т.И.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожневникова Университетской клинической больницы №3
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС) является причиной болевого синдрома в нижней части спины в 10–30% случаев. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 1993 г. определила следующий набор диагностических критериев, необходимых для установления диагноза дисфункции КПС: 1) наличие боли в зонах, характерных для поражения КПС, с особым вниманием к боли в проекции зоны Фортин, с возможной различной иррадиацией; 2) положительные результаты при выполнении провокационных тестов, выявляющих поражение КПС; 3) уменьшение боли при внутрисуставном введении анестетика; 4) отсутствие специфического характера поражения (перелом, воспаление, опухоль и т. д.). В качестве интервенционных технологий применяется введение в область КПС 0,5–2,5 мл раствора анестетика (бупивакаин, лидокаин) и 20–40 мг триамцинолона или 5 мг бетаметазона (1 мл). Для более продолжительного обезболивания используется радиочастотная денервация (РЧД) КПС, при которой устанавливаются иглы с электродами в проекции нервов, иннервирующих КПС, и выполняют их локальную термодеструкцию. Вопросы эффективности РЧД КПС требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: крестцово-подвздошное сочленение; радиочастотная невротомиа; боль в спине.

Контакты: Константин Александрович Белозерских; sofjar777@gmail.com

Для ссылки: Белозерских КА, Егоров ОЕ, Евзиков ГЮ, Шадыжева ТИ. Пункционные технологии в лечении болевого синдрома, вызванного дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):32–36.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-32-36

Puncture technologies in the treatment of pain syndrome caused by sacroiliac joint dysfunction

Belozerskikh K.A., Egorov O.E., Evzikov G.Yu., Shadyzheva T.I.

*A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia*

Sacroiliac joint (SIJ) dysfunction is a cause of low back pain in 10–30% of cases. In 1993, the International Association for the Study of Pain (IASP) defined the following set of diagnostic criteria necessary to diagnose SIJ dysfunction: 1) the presence of pain in the areas characteristic of SIJ lesions, with special attention to pain in the Fortin area projection, with possible different types of radiation; 2) positive pain provocation tests for a SIJ lesion; 3) reduced pain after intra-articular anesthetic injection; 4) the lack of a specific nature of the lesion (fracture, inflammation, tumor, etc.). Injection of 0.5–2.5 ml of solution of an anesthetic (bupivacaine, lidocaine) and 20–40 mg of triamcinolone or 5 mg of betamethasone (1 ml) into the SIJ area is used as interventional technologies. More prolonged analgesia involves radiofrequency denervation (RFD) of the SIJ, in which needles with electrodes are placed in the projection of the nerves that innervate the SIJ, and their local thermal destruction is performed. The effectiveness of RFD of SIJ requires further investigation.

Keywords: sacroiliac joint; radiofrequency neurotomy; back pain.

Contact: Konstantin Aleksandrovich Belozerskikh; sofjar777@gmail.com

For reference: Belozerskikh KA, Egorov OE, Evzikov GYu, Shadyzheva TI. Puncture technologies in the treatment of pain syndrome caused by sacroiliac joint dysfunction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):32–36.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-32-36

Боль в нижней части спины является основной причиной профессиональной инвалидности в мире и занимает второе место среди причин, по которым пациенты обращаются за медицинской помощью; 49–70% людей испытывают как минимум один эпизод боли в пояснично-крестцовой области в течение жизни, от 12 до 30% пациентов регулярно

отмечают дискомфорт и периодические приступы боли в данной области [1].

В систематическом обзоре Н.С. Hansen и соавт. 2007 г. [2] дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС) была обнаружена у 10–27% пациентов с болью в нижней части спины и является третьей по частоте встре-

чаемости причиной боли этой локализации после фасеточной и дискогенной боли.

Проведение спондиллодеза в поясничном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника повышает вероятность развития дисфункции КПС вследствие увеличения нагрузки на последнее [3, 4]. Распространенность дисфункции КПС у пациентов после спондиллодеза достигает 42,9%, что часто делает эту патологию ведущей в клинической картине синдрома оперированного позвоночника [4].

Широкая распространенность и клиническая значимость дисфункции КПС требуют тесного взаимодействия и повышенного внимания специалистов разного профиля для дифференцированного и мультимодального лечения этой патологии.

Диагностика болевого синдрома при дисфункции КПС

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 1993 г. определила набор диагностических критериев, необходимых для установления диагноза «дисфункция КПС»: 1) наличие боли в проекции зоны Фортина (Fortin) с возможной различной иррадиацией; 2) положительные результаты при выполнении провокационных тестов, выявляющих поражение КПС; 3) уменьшение боли при внутрисуставном введении анестетика; 4) отсутствие специфического характера поражения (переломы, воспаление, опухоли и т. д.) [5].

Собственно болевой синдром при дисфункции КПС неспецифичен. Пациента обычно беспокоит боль в зоне, ограниченной сверху задней верхней подвздошной остью и распространяющейся на 10 см каудально. Приблизительная ширина проекции участка боли на поверхность тела составляет 3 см. Эта зона получила название «зона Фортина» по фамилии описавшего ее автора [6]. Если при осмотре попросить указать зону максимальной болезненности, в большинстве случаев пациенты указывают на данную область. Этот простейший диагностический тест получил название «пальцевой тест Фортина» [7].

Боль при дисфункции КПС обычно не ограничивается только зоной Фортина. Она может распространяться в ягодичную область (94%), нижнюю поясничную область (72%), ногу (50%), пах (14%), нижний отдел живота (2%) [8]. При иррадиации в ногу в 28% случаев боль распространяется ниже колена и в 12% случаев — до стопы [8]. У лиц моложе 40 лет боль обычно распространяется по ноге вниз вплоть до колена, в то время как у более пожилых пациентов она чаще иррадирует в ягодичную область и не распространяется ниже [8]. Как правило, пациенты с дисфункцией КПС ощущают усиление боли при длительном пребывании в положении сидя и стоя, испытывают трудности с поворотами в постели и при ходьбе по лестнице [9].

Провокационные тесты на дисфункцию КПС не имеют высокой степени специфичности, так как при их выполнении нагрузка распределяется не только на КПС, но и на поясничный отдел позвоночника и тазобедренные суставы; в 20% случаев положительные результаты провокационных тестов на дисфункцию КПС наблюдаются у бессимптомных пациентов [10]. Поэтому положительный результат тестирования отмечают только при наличии как минимум трех положительных тестов на дисфункцию КПС [11].

Наиболее информативным диагностическим критерием является уменьшение боли при инъекции анестетиков в область КПС. Диагностическую блокаду КПС принято считать положительной при уменьшении болевого синдрома на 50% и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Однако существуют факторы, которые могут повлиять на чувствительность и специфичность диагностической блокады: плацебо-эффект, системная абсорбция локально вводимого анестетика и выход анестетика за пределы полости сочленения с попаданием в эпидуральное пространство и в область крестцового сплетения. Единичная инъекция анестетика в КПС дает ложноположительную реакцию в 20% случаев [12], поэтому в качестве «золотого стандарта» для верификации дисфункции КПС предлагается двойная диагностическая блокада. Для диагностической блокады КПС рекомендовано вводить в полость сочленения 1,0–1,5 мл бупивакаина или 1,0–1,5 мл 2% раствора лидокаина. Введение большего количества анестетика может вызвать ложноположительный результат. По данным J.D. Fortin и соавт. [13], во время инъекции в КПС контрастного вещества в объеме свыше 1,5 мл его выход за пределы суставной полости был отмечен у половины из группы бессимптомных субъектов.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография в диагностике КПС обладают низкой чувствительностью и специфичностью, они используются для исключения специфических причин его поражения (воспаление, травма, новообразование) [14].

Консервативное лечение

Лечение дисфункции КПС начинают в соответствии с принципами лечения неспецифической боли в спине. При хронической боли используется комплексный (мультисциплинарный) подход: лечебная гимнастика, различные психотерапевтические методики (когнитивно-поведенческая терапия и др.) и лекарственные средства [15, 16]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами выбора при лечении хронической неспецифической поясничной боли в спине, которая включает в себя дисфункцию КПС [17]. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) 2016 г. указывается на необходимость назначения НПВП с учетом возможных осложнений, в минимальной эффективной дозировке на короткий срок, в сочетании с гастропротекторами; доказана эффективность НПВП в сравнении с плацебо, но менее изучены отдаленные (свыше 3 мес) результаты их применения [18]. Часто используются миорелаксанты; в нескольких исследованиях была доказана эффективность их применения с целью уменьшения хронической неспецифической боли в спине [19]. Доказано, что применение миорелаксантов в комбинированной терапии поясничной боли приводит к более быстрому регрессу болевого синдрома и мышечного напряжения [20]. В случае неэффективности стандартного лечения обсуждается применение малоинвазивных интервенционных методов лечения [21].

Введение лекарственных средств в КПС

Введение лекарственных средств в область КПС (лечебная блокада) широко используется при дисфункции КПС, она может быть внутрисуставной, околосустав-

ной и комбинированной. Обязательным условием выполнения лечебных блокад является использование рентгеновской навигации [22, 23]. Для более удобного введения иглы в полость КПС используют наклон рентгеновской трубки на 10–15° в орально-каудальном направлении и небольшой контралатеральный наклон для совпадения рентгеновского луча с плоскостью сустава. Следует отметить, что, вследствие анатомических особенностей сочленения, введение иглы в полость КПС можно осуществить либо в верхней, либо в нижней его трети. Для выполнения внутрисуставных блокад необходимо проведение предварительной артрографии с использованием 0,5 мл контрастного вещества, чтобы убедиться в корректном расположении иглы в полости. Для проведения лечебных блокад КПС используют 0,5–2,5 мл раствора анестетика (бупивакаин, лидокаин) и 20–40 мг триамцинолона или 5 мг бетаметазона (1 мл).

Введение раствора в объеме, превышающем 2,0–2,5 мл, нецелесообразно, так как при введении в полость КПС 2,0 мл раствора в 16% наблюдений отмечен выход жидкости в периневральные структуры крестцового сплетения забрюшинно через дефекты передней стенки капсулы сустава, эпиневрального распространение по спинномозговому нерву L_V до эпидурального пространства позвоночного канала – в 3% и распространение через первое крестцовое отверстие в крестцовый канал – в 8%. Выход большого объема анестетика в эпидуральное и забрюшинное пространство вызывает появление обезболивающего эффекта в пояснично-крестцовой области и в ноге по типу кратковременной регионарной анестезии из-за сопутствующего эпидурального и вентрального периневрального распространения анестетика [21–23].

Необходимо помнить, что в большинстве случаев лечебная блокада КПС приносит лишь кратковременный результат и малоперспективна для использования в качестве единственной лечебной опции. Лечебную блокаду следует рассматривать не как противопоставление традиционной консервативной терапии, а как дополнение к ней. Относительная простота выполнения и низкое число осложнений привели к широкому распространению данной технологии в практике врачей-альгологов.

Выбор оптимальной техники введения препаратов остается предметом дискуссий. L. Manchicanti и соавт. [21] в 2013 г. при проведении систематического обзора пришли к выводу, что эффективность как околосуставных, так и внутрисуставных блокад для лечения болевого синдрома КПС имеет ограниченную доказательность, поэтому выбор техники проведения блокады остается прерогативой каждого специалиста.

Радиочастотная денервация КПС

Радиочастотная денервация (РЧД, невротомия) при лечении дисфункции КПС используется в клинической практике уже более 15 лет. РЧД – это пункционная манипуляция, которая может быть выполнена в амбулаторном или стационарном режиме. Она проводится с помощью канюли с активными наконечниками и электрода, необходимого для передачи радиочастотной энергии генератора. На активном наконечнике электрода происходит формирование статического электрического поля, которое

переходит в тепловыделение. В результате возникает локальный разогрев тканей до температуры 60–90 °С на небольшом участке диаметром 3 мм. Тепло приводит к денатурации белков и лизису ткани с формированием зоны повреждения, диаметр которой соответствует диаметру зоны разогрева тканей [24].

РЧД КПС проводится с целью получения более продолжительного, в сравнении с блокадой, эффекта обезболивания. РЧД выполняют в положении пациента лежа на животе в стерильных условиях под местной анестезией и рентгеновским или КТ-контролем. При выполнении невротомии устанавливают иглы с электродами в проекции нервов, иннервирующих КПС, и выполняют их локальную термодеструкцию, что приводит к уменьшению болевого синдрома. Пересеченные ветви нервов после РЧД регенерируют в сроки от 6 мес до 1 года, поэтому болевой синдром может рецидивировать [25]. При рецидиве боли может быть выполнена повторная невротомия. Как правило, положительные результаты, которые были достигнуты после первой манипуляции, отмечаются и после повторной невротомии.

Методика денервации КПС до настоящего времени полностью не стандартизирована. Для невротомии наиболее часто используется техника с постоянным воздействием высокочастотного тока на задние ветви L_V, S_{I–III}. Этот метод невротомии КПС принято называть стандартным. Для невротомии задних ветвей L_V канюлю устанавливают в место соединения крыла крестца с его верхним суставным отростком. Для невротомии латеральных ветвей S_{I–III} электрод устанавливают на расстоянии 3–5 мм от латеральных краев крестцовых отверстий. Невротомию S_{IV} производят, если соответствующее крестцовое отверстие находится краниально и проекционно соответствует уровню нижней части КПС. На каждом уровне установка электрода в непосредственной близости к нерву проверяется электростимуляцией с согласующимся появлением болевых ощущений при амплитуде напряжения 0,5 В или менее. Перед разрушением нерва отсутствие сокращения мышц ноги проверяется электростимуляцией с частотой 2 Гц и напряжением 2 В. После удовлетворительной установки в канюлю вводят 0,5 мл 2% раствора лидокаина с глюкокортикоидом, чтобы предупредить возникновение боли в момент разогрева и разрушения тканей [24, 25]. Н.Р. Smith и соавт. [26] показали, что аксональное повреждение миелиновых и безмиелиновых нервных волокон происходит уже при температуре 45 °С. Однако для увеличения площади воздействия на ткани активного наконечника электрода высокочастотную невротомию чаще всего выполняют при более высоких температурах.

Помимо стандартной невротомии используется также лигаментозный метод денервации: нанесение трех точек деструкции в проекции самого КПС с добавлением одной точки деструкции в проекции задней ветви корешка L_V между крылом крестца и верхним суставным отростком S_I [27, 28]. Дорсальные латеральные ветви корешков S_{I–IV} проходят под длинной дорсальной связкой, и именно их стараются разрушить высокочастотным током при лигаментозном методе денервации.

Более эффективным методом денервации КПС считается стандартная невротомия, однако для большего пере-

крытия нервных волокон, иннервирующих сочленение, и денервации длинной дорсальной связки целесообразно использовать также лигаментозную невротомию. Даже сочетание стандартной и лигаментозной технологий не может во всех случаях полностью захватить все нервные структуры КПС, так как анатомия ветвей, иннервирующих сочленение, очень вариабельна. Поэтому в систематическом обзоре L. Manchicanti и соавт. 2013 г. [21] приводятся данные об ограниченной доказательности эффективности этой процедуры.

В нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в период с 2017 по 2020 г. проведено 437 радиочастотных невротомий КПС. Операция проводилась пациентам с хроническим болевым синдромом в КПС при неэффективности консервативной терапии. Уменьшение болевого синдрома по ВАШ на 50% и более после денервации отмечали 75% пациентов. Эффект радиочастотной невротомии сохранялся в течение 9 мес.

Заключение

Дисфункция КПС — частая причина неспецифической боли в нижней части спины. В лечении этой патологии активно используют малоинвазивные интервенционные технологии (лечебные блокады и РЧД). При проведении блокады выполняют внутрисуставное, околосуставное или комбинированное введение лекарственных препаратов. Общепризнанной техники выполнения блокады КПС не существует. Технологии денервации также разнообразны и не стандартизированы. Несмотря на низкую степень доказательности, пункционные технологии нашли широкое распространение среди врачей, занятых лечением этих больных. Активное использование интервенционных воздействий связано с быстротой получения обезболивающего эффекта и низкой частотой осложнений блокад и денерваций. Учитывая противоречия между популярностью интервенционного лечения и слабой статистической доказательностью его эффективности, требуются дальнейшие исследования и разработка максимально эффективных интервенционных технологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davis MA, Onega T, Weeks WB, Lurie JD. Where the United States spends its spine dollars: expenditures on different ambulatory services for the management of back and neck conditions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Sep 1;37(19):1693-701. doi: 10.1097/brs.0b013e3182541f45
- Hansen HC, McKenzie-Brown AM, Cohen SP, et al. Sacroiliac joint interventions: a systematic review. *Pain Phys*. 2007 Jan;10(1):165-84.
- Schamberger W. The malalignent syndrome. Diagnosis and treating a common cause of acute and chronic pelvic, leg and back pain. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
- Colo G, Cavagnaro L, Alessio-Mazzola M, et al. Incidence, diagnosis and management of sacroiliitis after spinal surgery: a systematic review of the literature. *Musculoskelet Surg*. 2019. doi: 10.1007/s12306-019-00607-0
- Harvey A. Classification of Chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Clin J Pain*. 1995;11(2):163. doi: 10.1097/00002508-199506000-00024.
- Fortin JD, Aprill CN, Ponthieux B, Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part II: Clinical evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 Jul 1;19(13):1483-8. doi: 10.1097/00007632-199407000-00011
- Fortin JD, Falco FJ. The Fortin finger test: an indicator of sacroiliac pain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1997 Jul;26(7):477-80.
- Slipman CW, Jackson HB, Lipetz JS, et al. Sacroiliac joint pain referral zones. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:334-8. doi: 10.1053/apmr.2000.0810334
- Zelle BA, Gruen GS, Brown S, George S. Sacroiliac joint dysfunction. *Clin J Pain*. 2005;21:446-55. doi: 10.1097/01.aip.0000131413.07468.8e
- Dreyfuss P, Dryer S, Griffin J, et al. Positive sacroiliac screening tests in asymptomatic adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 May 15;19(10):1138-43. doi: 10.1097/00007632-199405001-00007
- Slipman CW, Lipetz JS, Plastaras CT, et al. Fluoroscopically guided therapeutic sacroiliac joint injections for sacroiliac joint syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001 Jun;80(6):425-32. doi: 10.1097/00002060-200106000-00007
- Cohen SP. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of anatomy, diagnosis, and treatment. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5):1440-53. doi: 10.1213/01.ane.0000180831.60169.ea
- Fortin JD, Dwyer AP, West S, Pier J. Sacroiliac joint: Pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: Asymptomatic volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19:1475-82. doi: 10.1097/00007632-199407000-00010
- Cusi MF. Paradigm for assessment and treatment of SIJ mechanical dysfunction. *J Bodyw Mov Ther*. 2010 Apr;14(2):152-61. doi: 10.1016/j.jbmt.2009.12.004
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая видимфическая (скелетно мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412 / 2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412 / 2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Герасимова ОН. Лечение неспецифических болей в спине в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):48-51. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Treatment of nonspecific back pain in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Directory*. 2013;(1):48-51 (In Russ.)].
- Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011;20:40-50. doi: 10.1007/s00586-010-1541-4
- Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
- Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl. 2):S192-S300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhney chasti spiny: mify i real'nost'* [Lower back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016 (In Russ.)].
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S. An Update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: Guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;16:S49-S283.
- Kim WM, Lee HG, Jeong CW, et al. A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. *J Altern Complement Med*. 2010;16:1285-90. doi: 10.1089/acm.2010.0031

23. Nacey NC, Patrie JT, Fox GM. Fluoroscopically guided sacroiliac joint injections: comparison of the effects of intraarticular and periarticular injections on immediate and short-term pain relief. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Nov;207(5):1055-61. doi: 10.2214/ajr.15.15779
24. Aydin SM, Gharibo CG, Mehnert M, Stitik TP. The role of radiofrequency ablation for sacroiliac joint pain: a meta-analysis. *PM&R.* 2010 Sep;2(9):842-51. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.035
25. Cohen SP, Hurley RW, Chester C, et al. Randomized placebo-controlled study evaluating lateral branch radiofrequency denervation for sacroiliac joint pain. *Anesthesiology.* 2008 Aug;109(2):279-88. doi: 10.1097/aln.0b013e31817f4c7c
26. Smith HP, McWhorter JM, Challa VR. Radiofrequency neurolysis in a clinical model; neuropathological correlation. *J Neurosurg.* 1981;55:246-53. doi: 10.3171/jns.1981.55.2.0246
27. Cohen SP, Strassels SA, Kurihara C, et al. Outcome predictors for sacroiliac joint (lateral branch) radiofrequency denervation. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 May-Jun;34(3):206-14. doi: 10.1097/aap.0b013e3181958f4b
28. Gevargez A, Groenemeyer D, Schirp S, Braun M. CT guided percutaneous radiofrequency denervation of the sacroiliac joint. *Eur Radiol.* 2002 Jun;12(6):1360-5. doi: 10.1007/s00330-001-1257-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.05.2020/14.06.2020/19.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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.

Белозерских К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9833-5006>

Егоров О.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3188-6938>

Евзиков Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6715-6021>

Шадыева Т.И. <https://orcid.org/0000-0001-9234-4828>

Невропатия тройничного нерва после ортогнатических операций

Танашян М.М.¹, Максимова М.Ю.¹, Иванов С.Ю.^{2,3}, Мусаева Э.М.², Федин П.А.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В континууме болевых ощущений особое место занимает травматическая невропатия тройничного нерва. Уточнение генеза, клинических и нейрофизиологических данных дает возможность проводить дифференцированное лечение.

Цель исследования – оценить клиническую и нейрофизиологическую эффективность ритмической магнитной стимуляции (РМС) и терапии витаминами группы В при травматической невропатии тройничного нерва.

Пациенты и методы. В исследование было включено 36 пациентов (26 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 25 до 35 лет с невропатией нижнего альвеолярного нерва после операции билатеральной сагиттальной плоскостной остеотомии. Для выявления неврогенного компонента боли применялся опросник DN4. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале. Нейрофизиологическое исследование, включающее регистрацию акустических стволовых (АСВП) и тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП), выполняли на приборе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия). В 12 случаях проводилась лекарственная терапия, включающая витамины группы В. У 24 пациентов для лечебной РМС низкоинтенсивным импульсным магнитным полем использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС».

Результаты и обсуждение. Клиническая картина у пациентов с травматической невропатией нижнего альвеолярного нерва после ортогнатических операций на нижней челюсти отличается полиморфизмом болевых ощущений и нарушений чувствительности. Развитие болевого синдрома обусловлено невропатическим компонентом. Курс терапии витаминами группы В в течение 10 дней не оказывал существенного влияния на динамику клинических и нейрофизиологических показателей. После 10-дневного курса РМС отмечено уменьшение отека, выраженности болевого синдрома и нарушений чувствительности в области нижней губы, подбородка и нижней челюсти. По данным АСВП выявлено укорочение межпикового интервала III–V, по данным ТВП – снижение амплитуды P1–N1.

Заключение. Проведение у пациентов с травматической невропатией тройничного нерва курса РМС, в отличие от терапии витаминами группы В, позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, выраженность нарушений чувствительности, а также возбудимость неспецифических структур ствола мозга и центральных структур тригеминальной системы.

Ключевые слова: травматическая невропатия тройничного нерва; ортогнатические операции; ритмическая магнитная стимуляция.

Контакты: Марина Юрьевна Максимова; ncnmaximova@mail.ru

Для ссылки: Танашян ММ, Максимова МЮ, Иванов СЮ и др. Невропатия тройничного нерва после ортогнатических операций. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-37-42

Trigeminal neuropathy following orthognathic surgery

Tanashyan M.M.¹, Maksimova M.Yu.¹, Ivanov S.Yu.^{2,3}, Musaeva E.M.², Fedin P.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Traumatic trigeminal neuropathy occupies a special place in the pain continuum. The clarification of genesis and clinical and neurophysiological findings makes it possible to perform differentiation treatment.

Objective: to evaluate the clinical and neurophysiological efficiency of repetitive magnetic stimulation (RMS) and vitamin B complex therapy for traumatic trigeminal neuropathy.

Patients and methods. The investigation enrolled 36 patients (26 women and 10 men) aged 25 to 35 years with inferior alveolar neuropathy following bilateral sagittal split osteotomy. The DN4 questionnaire was used to identify a neurogenic pain component. The intensity of pain syndrome was assessed using a visual analogue scale. A neurophysiological examination involving the recording of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and trigeminal evoked potentials (TEPs) was made using a Neuro-MEP device (Neurosoft, Russia). Therapy including vitamin B complex was performed in 12 patients. Twenty-four patients received low-frequency pulsed magnetic field therapy using a Neuro-MS magnetic stimulator.

Results and discussion. The clinical picture in patients with traumatic inferior alveolar neuropathy after corrective mandible surgery is characterized by the polymorphism of pain sensations and sensory disorders. The development of pain syndrome is due to a neuropathic component. The 10-day vitamin group B therapy cycle had no substantial impact on the time course of clinical and neurophysiological changes. After the

10-day RMS cycle, there were reductions in swelling and the intensity of pain syndrome and the severity of sensory disorders in the lower lip, chin, and mandible. The data on BAEPs showed shortening in the interpeak intervals III–V; those on TEPs demonstrated a decrease in the P1–N1 amplitude.

Conclusion. Unlike vitamin B complex therapy, the RMS cycle in patients with traumatic trigeminal neuropathy makes it possible to reduce the intensity of pain syndrome and the severity of sensory disorders, as well as excitability of the nonspecific structures of the brainstem and the central structures of the trigeminal system.

Keywords: traumatic trigeminal neuropathy; orthognathic surgery; repetitive magnetic stimulation.

Contact: Marina Yuryevna Maksimova; ncnmaximova@mail.ru

For reference: Tanashyan MM, Maksimova MYu, Ivanov SYu, et al. Trigeminal neuropathy following orthognathic surgery. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-37-42

Врожденные (асимметричное развитие) и приобретенные деформации челюстей, зубных рядов или отдельных зубов, а также различные их сочетания являются одной из распространенных форм патологии челюстно-лицевой области, обуславливающей косметические и функциональные (при нарушении смыкания зубных рядов) дефекты. Хирургическое лечение по поводу аномалий развития и деформаций челюстей заключается в рассечении (остеотомии) тела и ветви нижней челюсти внеротовым доступом [1, 2].

Наибольшее распространение получили операции в области ветви и угла нижней челюсти, при которых создаются значительные площади соприкасающихся костных фрагментов. При билатеральной сагиттальной остеотомии сохраняется правильное соотношение костных элементов височно-нижнечелюстного сустава, сокращаются сроки реабилитации [1, 2]. Особенностью этого вида хирургического вмешательства является непосредственный контакт костных остеотомированных фрагментов с каналом нижней челюсти, в котором проходит нижний альвеолярный (луночковый) нерв [3, 4].

Основными причинами травматической невропатии нижнего альвеолярного нерва являются его компрессия и растяжение при перемещениях челюстей в сагиттальной, трансверсальной и вертикальной плоскостях, а также послеоперационный отек, приводящий к ишемии нерва [4–6].

Опасность повреждения нижнего альвеолярного нерва после ортогнатических операций на нижней челюсти так велика, что многие авторы рекомендуют всякий раз предупреждать пациентов о возможности осложнений [1, 4, 7].

Послеоперационная травматическая невропатия нижнего альвеолярного нерва вследствие ортогнатических операций возникает в 70–86% случаев [1–3] и проявляется постоянной ноющей болью в области иннервации поврежденной ветви, онемением зубов нижней челюсти, нижней губы, кожи подбородка, в некоторых случаях парестезиями в виде покалывания, «ползания мурашек». Боль может возникать самопроизвольно, периодически усиливаться при эмоциональном напряжении. Характерно отсутствие пароксизмов и аллогенных (триггерных) областей. При обследовании пациента выявляются нарушения чувствительности в виде гиперестезии, гипестезии, анестезии кожи лица, слизистой оболочки рта, зубов [4–7].

Чувствительность в области подбородка и нижней губы после билатеральной сагиттальной остеотомии нижней

челюсти нарушается в 16,2% случаев [8–11]. Парестезии, дизестезия, гиперестезия и невропатическая боль отмечаются у 50% пациентов с повреждением ветвей альвеолярного нерва [9].

В настоящее время отсутствуют общепризнанные алгоритмы лечения посттравматической невропатии альвеолярного нерва, медикаментозная терапия которой не всегда эффективна. Ранее нами отмечена эффективность ритмической магнитной стимуляции (РМС) [12].

Цель исследования — оценить клиническую и нейрофизиологическую эффективность лекарственной терапии с применением витаминов группы В и РМС при травматической невропатии нижнего альвеолярного нерва.

Пациенты и методы. В исследование было включено 36 пациентов (26 женщин, 10 мужчин) в возрасте 25–35 лет с невропатией нижнего альвеолярного нерва, возникшей после операции билатеральной сагиттальной плоскостной остеотомии. В 15 случаях была диагностирована нижняя микрогения, скелетный тип, дистальная окклюзия, II класс по Энглу, в 21 случае — нижняя микрогения, верхняя ретромикрогнатия, скелетный тип, мезиальная окклюзия, III класс по Энглу.

Через месяц после хирургического лечения проводился клинический и неврологический осмотр. С целью объективизации субъективных ощущений пациентов и невропатических симптомов оценивались в баллах чувствительные нарушения (онемение, парестезии): от 0 — нет проявлений до 3 баллов — высокая интенсивность. Для выявления неврогенного компонента боли применялся опросник DN4. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Нейрофизиологическое исследование, включающее регистрацию вызванных потенциалов (ВП) — акустических стволовых ВП (АСВП) и тригеминальных ВП (ТВП), — проводили на приборе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия).

Метод АСВП использовали для оценки функционального состояния стволовых акустических структур. Регистрация АСВП производилась при последовательной стимуляции короткими звуковыми щелчками каждого уха отдельно. Длительность стимуляции составляла 0,1 мс, интенсивность — 70 дБ над порогом слышимости, частота — 10 Гц, число усреднений — 4000. Активный электрод располагался на вертексе (Cz), референтный электрод — на сосцевидном отростке, заземляющий электрод устанавливали в области лба (Fpz). В качестве отведения использовали при двухканальной системе регистрации ипсилатеральное

отведение A2-Cz (при стимуляции справа) и контралатеральное отведение A1-Cz. В норме АСВП состоит из семи пиков, пять из которых являются устойчивыми и воспроизводимыми. I пик генерируется дистальной частью слухового нерва, II пик – проксимальной частью слухового нерва и кохлеарными ядрами, III пик – верхнеоливарным комплексом, IV пик – восходящими слуховыми волокнами на уровне верхних отделов моста мозга, латеральной петлей, V пик – нижними холмиками, VI пик – медиальным колленчатым телом, VII пик – дистальной частью слуховой лучистости. Латентные периоды и амплитуда I, III, V пиков, межпиковые интервалы I–III, III–V, I–V анализировались на ипсилатеральной (на стороне невropатии) и на контралатеральной стороне.

Для регистрации ТВП использовалась двухканальная запись с расположением активных электродов в точках С3 и С4 схемы «10–20%». Референтный электрод располагался в точке Frz, заземляющий – на переносице. Интенсивность стимуляции была в 1,5–2 раза выше чувствительного порога, но не более 12 мА. Использовались прямоугольные импульсы длительностью 100 мс в полосе пропускания усилителя 5–2000 Гц. Число усреднений – 300. Эпоха анализа – 100 мс. Импеданс не более 5 кОм. Оценивались латентные периоды пиков P1, N1, P2 и амплитуды P1–N1, N1–P2.

В последующем все пациенты были разделены на две группы: 12 пациентов в течение 10 дней получали терапию витаминами группы В, у 24 пациентов для лечебной РМС низкоинтенсивным импульсным магнитным полем при травматической невropатии тройничного нерва использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС» производства ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново) с круглой катушкой (койлом). Наружный край койла располагался в области нижней челюсти (соответствующей области чувствительных нарушений). Время процедуры составляло 20 мин, сила стимула – 1,5 Тл, частота подачи импульса – 1 Гц. Процедуры проводились ежедневно, курс лечения продолжался 10 дней. Пациенты не принимали лекарственных препаратов, ускоряющих репаративные процессы и улучшающих функциональное состояние нервной системы. Сопоставительная оценка эффективности терапии витаминами группы В и РМС осуществлялась в стационаре на 10-й день проводимого лечения.

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft, США) и пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде

среднего значения ± стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечались отек мягких тканей лица, тризм, затруднения при вытягивании губ и их смыкании, ограниченный объем движений нижней челюсти, истощаемость артикуляционной моторики, парестезии, боль и нарушение чувствительности в десне нижней челюсти, слизистой оболочки рта, области нижней губы, подбородка, нижней челюсти. Болевой синдром характеризовался односторонней постоянной колющей, ноющей или тупой болью в области иннервации нижнего альвеолярного нерва, преобладанием таких ощущений, как «ползание мурашек» и «пощипывание», общим беспокойством, потиранием болевой зоны рукой, давлением на эту зону. Туалет полости рта, прием пищи, как правило, усиливали болевые ощущения. В неврологическом статусе выявлялись участки парестезий, гипестезии, гипералгезии, дизестезии в области нижней губы и подбородка, незначительная болезненность при вертикальной перкуссии зубов и пальпации нижней челюсти. Триггерные области на лице и в полости рта не определялись.

Таблица 1. *Параметры АСВП до и после 10-дневного курса лечения (медиана)*

Показатель	Норма	Медикаментозная терапия (n=12)		РМС (n=24)	
		до курса лечения	после курса лечения	до курса лечения	после курса лечения
<i>Стимуляция левого уха</i>					
I пик:					
амплитуда, мкВ	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4
латентный период, мс	1,7	1,7	1,6	1,7	1,5
III пик:					
амплитуда, мкВ	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
латентный период, мс	3,9	3,6	3,5	3,7	3,5
V пик:					
амплитуда, мкВ	0,4	0,5	0,5	0,6	0,5
латентный период, мс	5,7	5,6	5,5	5,6	5,4
Межпиковый интервал, мс:					
I–III	2,1	1,9	1,9	2,0	1,9
III–V	1,9	2,0	2,0	2,0	1,8*
I–V	4,0	3,9	3,9	3,9	3,8
<i>Стимуляция правого уха</i>					
I пик:					
амплитуда, мкВ	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3
латентный период, мс	1,7	1,6	1,5	1,5	1,4
III пик:					
амплитуда, мкВ	0,2	0,4	0,3	0,3	0,2
латентный период, мс	3,9	3,5	3,5	3,4	3,4
V пик:					
амплитуда, мкВ	0,4	0,5	0,4	0,6	0,5
латентный период, мс	5,7	5,3	5,3	5,2	5,3
Межпиковый интервал, мс:					
I–III	2,1	1,9	2,0	1,9	1,9
III–V	1,9	2,0	2,0	2,0	1,8*
I–V	4,0	3,7	3,8	3,8	3,8

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до начала лечения.

В соответствии с результатами скринингового тестирования на невропатическую боль по опроснику DN4 во всех случаях до начала лечения оценка DN >4 указывала на невропатический компонент боли. Интенсивность боли по ВАШ составила $6,8 \pm 1,7$ см.

При исследовании АСВП до лечения в обеих группах пациентов были выявлены изменения на медулло-понтинном уровне (на участке генерации III, V пиков), преимущественно справа (табл. 1). Укорочение латентного периода и повышение амплитуд пиков свидетельствуют о повышенной возбудимости неспецифических структур ствола мозга.

При анализе ТВП до лечения выявлено укорочение латентности компонентов N1 и P2 и увеличение амплитуды P1–N1 с двух сторон, что характеризует гиперсинхронный тип ТВП (табл. 2). Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении функции тригеминальной системы с двух сторон.

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ ($6,6 \pm 1,4$ см), чувствительных нарушений в области операции, параметры АСВП и ТВП после 10-дневного курса лекарственной терапии, включающей витамины группы В, существенно не изменились (см. табл. 1 и 2).

После 10-дневного курса РМС наблюдалось уменьшение отека мягких тканей лица в области операции, выраженности болевого синдрома и чувствительных нарушений. Регресс чувствительных нарушений выявлен у 20 (83,3%) пациентов. При оценке по ВАШ субъективная интенсивность болевого синдрома после курса лечения составила $4,5 \pm 1,6$ см ($p=0,01$).

После 10-дневного курса РМС при исследовании АСВП отмечено укорочение III–V межпикового интервала с двух сторон (рис. 1, см. табл. 1), а также, при исследовании ТВП, снижение амплитуды P1–N1: при стимуляции слева – 2,1 мкВ, при стимуляции справа – 2,0 мкВ при норме 1,9 мкВ (рис. 2, см. табл. 2).

Обсуждение. Боль в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлена повреждением нижнего альвеолярного нерва из-за его ишемии, компрессии, растяжения во время операции. Невропатический синдром в отдаленном послеоперационном периоде часто связан с процессами реиннервации, формированием эктопических очагов возбуждения в регенерирующих волокнах и образованием невром, что объясняет возникновение боли в рубцах после операции [5, 13, 14].

Согласно проведенному исследованию, клиническая картина у пациентов с травматической невропатией нижнего альвеолярного нерва после ортогнатических операций на нижней челюсти отличалась полиморфизмом болевых ощущений и чувствительных нарушений в области нижней губы, подбородка, нижней челюсти. Триггерные области отсутствовали. Развитие болевого синдрома было обусловлено невропатическим компонентом, что подтверждают данные скринингового тестирования (DN >4).

Выявленные до начала лечения нейрофизиологические изменения параметров АСВП и ТВП в виде укорочения латентности пиков и увеличения амплитуды ряда компонентов с двух сторон свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс периферических и центральных

структур. Выявленное увеличение амплитуды P1–N1 с обеих сторон характеризует гиперсинхронный тип ТВП. Изменения АСВП в виде укорочения латентностей III пика и повышения амплитуд основных пиков указывают на повышенную возбудимость неспецифических структур ствола мозга. По полученным данным становится очевидным, что развитие невропатии тройничного нерва вызвано структурными периферическими нарушениями и функциональными изменениями в центральных тригеминальных образованиях.

Для лечения травматической невропатии предлагаются различные лекарственные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили витамины группы В. Хотя их лечебный эффект не может считаться окончательно доказанным, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу их эффективности. Применение витаминов группы В рассматривается многими авторами как элемент патогенетической терапии невропатии, который может способствовать регрессу боле-

Таблица 2. *Параметры ТВП до и после 10-дневного курса лечения (медиана)*

Показатель	Норма	Медикаментозная терапия (n=12)		РМС (n=24)	
		до курса лечения	после курса лечения	до курса лечения	после курса лечения
<i>Стимуляция слева</i>					
Порог, мА	5,7	5,1	5,1	5,2	5,1
Компоненты ТВП, мс:					
P1	19,2	19,9	19,2	19,8	18,3
N1	33,0	30,2	29,5	30,3	27,5
P2	49,0	40,4	39,5	40,0	37,5
Амплитуда, мкВ:					
P1–N1	1,9	2,5	2,3	2,6	2,1*
N1–P2	1,9	2,8	2,5	2,8	1,6
<i>Стимуляция справа</i>					
Порог, мА	5,7	5,1	5,0	5,0	5,0
Компоненты ТВП, мс:					
P1	19,2	20,5	20,3	20,7	20,2
N1	33	30,4	30,4	30,5	30,3
P2	49,0	42,2	42,0	42,0	42,5
Амплитуда, мкВ:					
P1–N1	1,9	2,3	2,2	2,4	2,0*
N1–P2	1,9	1,8	1,7	1,8	1,9

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до начала лечения.

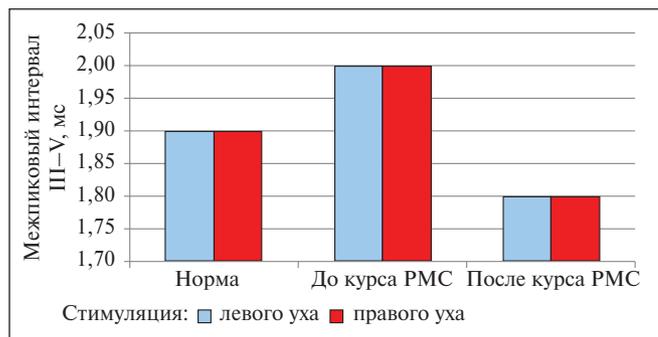


Рис. 1. Динамика межпикового интервала III-V по данным АСВП при проведении РМС

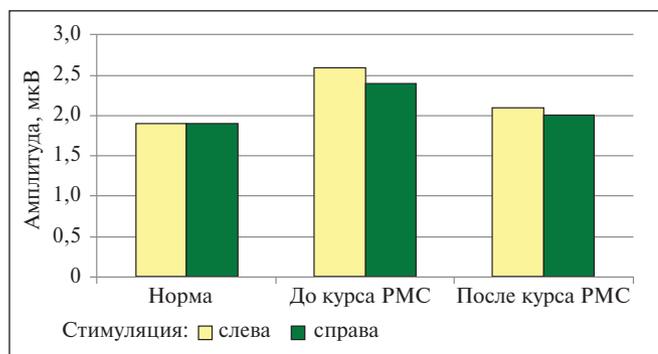


Рис. 2. Динамика межпикового интервала III-V по данным АСВП при проведении РМС

вого синдрома, нарушений чувствительности и вегетативных нарушений [15].

В группе пациентов, которым проводился 10-дневный курс лекарственной терапии, включающей витамины группы В, динамики клинических и нейрофизиологических показателей выявлено не было. Традиционный лекарственный подход не является оптимальным решением проблемы лечения травматической невралгии тройничного нерва. Поэтому актуальным представляется поиск альтернативных подходов.

Наиболее важными нейрофизиологическими эффектами РМС являются стимуляция процессов торможения в области коркового представительства чувствительного анализатора, повышение порога болевой чувствительности, усиление активности нисходящих контролирующих боль систем, антидепрессивный эффект, усиление потока им-

пульсов по толстым миелинизированным волокнам тройничного нерва.

С учетом патофизиологических механизмов действия РМС, отмечается положительный клинический эффект при различных видах невралгий (в том числе черепных нервов) травматического, компрессионного, ишемического, токсического генеза [12].

Терапевтическое воздействие РМС импульсами низкой интенсивности обусловлено пороговой чувствительностью нервных волокон к этому воздействию, которое блокирует афферентную импульсацию из очага повреждения, вызывает увеличение локального кровотока, способствует уменьшению воспаления, отека, оказывает трофическое влияние.

Больные отмечали улучшение в виде уменьшения интенсивности боли и чувствительных нарушений после первых сеансов и в конце курса РМС.

После 10-дневного курса РМС выявлено укорочение межпикового интервала III-V с двух сторон по данным АСВП и снижение амплитуды пиков P1-N1, что может свидетельствовать об уменьшении возбудимости неспецифических структур ствола мозга и центральных структур тригеминальной системы.

Клинико-нейрофизиологическая диссоциация у 4 пациентов после курса лечения РМС («запаздывание» улучшения клинических показателей) может объясняться коротким курсом стимуляции в процессе госпитализации и неполным восстановлением функции структур, участвующих в проведении импульса.

В проведенном исследовании показано, что включение РМС в программу лечения пациентов с невралгией тройничного нерва после ортогнатических операций, в отличие от терапии витаминами группы В, является эффективным и обоснованным.

Подобные исследования — на стыке неврологии и челюстно-лицевой хирургии — практически отсутствуют. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов возникновения травматической невралгии тройничного нерва в условиях увеличивающегося объема челюстно-лицевых и косметологических вмешательств в сфере бьюти-индустрии.

Заключение. Проведение курса РМС у пациентов с травматической невралгией тройничного нерва позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, выраженность чувствительных нарушений, а также возбудимость неспецифических структур ствола мозга и центральных структур тригеминальной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agbaje JO, Salem AS, Jacobs R, Politis C. Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44:447-51. doi: 10.1016/j.ijom.2014.11.010
2. Танащян ММ, Максимова МЮ, Федин ПА и др. Невралгия тройничного нерва после оперативных вмешательств

в челюстно-лицевой области. *Нервные болезни.* 2018;(3):22-7. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12029 [Tanashyan MM, Maksimova MYu, Fedin PA, et al. Trigeminal neuropathy after surgery in the maxillofacial region. *Nervnye bolezni.* 2018;(3):22-7. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12029 (In Russ.)].

3. Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, et al. Risk factors for neurosensory disturbance after

bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;70:401-6. doi: 10.1016/j.joms.2011.01.040

4. Politis C, Lambrechts I, Agbaje JO. Neuropathic pain after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117:e102-e107. doi: 10.1016/j.oooo.2013.08.001

5. Wijbenga JG, Verlinden CR, Jansma J, et al. Long-lasting neurosensory disturbance following advancement of the retrognathic mandible: distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:719-25. doi: 10.1016/j.ijom.2009.03.714
6. Пирадов МА, Максимова МЮ, Синева НА, Водопьянов НП. Невропатия тройничного нерва: Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2019. 96 с. doi: 10.30629/978-5-907098-23-7-2019-4-100 [Piradov MA, Maksimova MYu, Sineva NA, Vodopyanov NP. *Nevropatiya troynichnogo nerva: Uchebnoe posobie* [Trigeminal Neuropathy: A Training Manual]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2019. 96 p. doi: 10.30629/978-5-907098-23-7-2019-4-100 (In Russ.)].
7. Yoshioka I, Tanaka T, Khanal A, et al. Relationship between inferior alveolar nerve canal position at mandibular second molar in patients with prognathism and possible occurrence of neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:3022-7. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.046
8. Politis C, Sun Y, Lambrichts I, Agbaje JO. Self-reported hypoesthesia of the lower lip after sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42:823-9. doi: 10.1016/j.ijom.2013.03.020
9. Bagheri SC, Meyer RA, Khan HA, Steed MB. Microsurgical repair of peripheral trigeminal nerve injuries from maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1791-9. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.115
10. Gualdani R, Ceruti S, Magni G. Lipoic-based TRPA1/TRPV1 antagonist to treat orofacial pain. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(3):380-5. doi: 10.1021/cn500248u
11. Sladki E. Trials of the treatment of trigeminal neuralgia with local administration of thiocetic acid. *Med Welt.* 1962;52:2783-4.
12. Танащян ММ, Максимова МЮ, Федин ПА и др. Диагностика и лечение травматической невропатии тройничного нерва. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(2):22-6. doi: 10.18454/ACEN.2018.2.3 [Tanashyan MM, Maksimova MYu, Fedin PA, et al. Diagnosis and treatment of traumatic trigeminal neuropathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2018;12(2):22-6. doi: 10.18454/ACEN.2018.2.3 (In Russ.)].
13. D'Agostino A, Trevisiol L, Gugole F, et al. Complications of orthognathic surgery: the inferior alveolar nerve. *J Craniofac Surg.* 2010;21:1189-95. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181e1b5ff
14. Degala S, Shetty SK, Bhanumathi M. Evaluation of neurosensory disturbance following orthognathic surgery: a prospective study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14:24-31. doi: 10.1007/s12663-013-0577-5
15. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 23.04.2020/26.05.2020/1.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии». 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.

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
 Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Conflict of Interest Statement

The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology. 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.

Иванов С.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>

Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями

Боголепова А.Н.^{1,2}, Бурд С.Г.^{1,2}, Лебедева А.В.^{1,3}, Коваленко Е.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 115088, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения цитиколина (Цересил® Канон) у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. Обследовано 33 пациента (возраст 45 лет и старше), перенесших первичный полушарный ишемический инсульт, с наличием жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций. Когнитивный статус оценивался по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). С помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии определяли наличие расстройств тревожно-депрессивного спектра. Все пациенты в течение 3 мес получали раствор цитиколина (Цересил® Канон) для приема внутрь в дозе 1000 мг/сут.

Результаты и обсуждение. На фоне приема цитиколина отмечалось статистически значимое снижение выраженности когнитивных расстройств ($p < 0,001$). Динамику положительных изменений в когнитивном статусе пациентов отражало увеличение медианы показателя по шкале КШОПС с 26 [25; 27,5] до 28 [26,5; 29] и по шкале MoCA с 23 [21; 25] до 25 [22; 26] баллов. Отмечено уменьшение числа пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Нежелательных явлений и побочных эффектов у пациентов выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколин (Цересил® Канон), выпускаемый в виде раствора для приема внутрь, обладает хорошей переносимостью, способствует улучшению когнитивных функций и аффективной сферы у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт; постинсультные когнитивные нарушения; депрессия; тревога; цитиколин.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН, Бурд СГ, Лебедева АВ, Коваленко ЕА. Опыт применения цитиколина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-43-48

Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment

Bogolepova A.N.^{1,2}, Burd S.G.^{1,2}, Lebedeva A.V.^{1,3}, Kovalenko E.A.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³Research Institute for Health Care and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow

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

³9, Sharikopodshpnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Objective: to investigate the efficacy and safety of citicoline (Ceresil® Canon) in patients with post-stroke cognitive impairment.

Patients and methods. Examinations were made in 33 patients aged 45 years and older who had experienced primary ischemic hemispheric stroke with complaints of a decline in memory or other cognitive functions. The cognitive status was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The presence of anxiety-depressive spectrum disorders was determined on the Hospital Anxiety and Depression Scale. All the patients received citicoline (Ceresil® Canon) oral solution at a dose of 1000 mg/day for 3 months.

Results and discussion. Citicoline administration showed a statistically significant reduction in the severity of cognitive impairment ($p < 0.001$). The time course of positive changes in the cognitive status of patients was reflected by an increase in the median score on the MMSE from 26 [25; 27.5] to 28 [26.5; 29] and on MoCA from 23 [21; 25] to 25 [22; 26]. There was a decline in the number of patients with anxiety-depressive disorders. No adverse events or side effects were found in the patients.

Conclusion. The findings suggest that citicoline (Ceresil® Canon) produced as an oral solution is well tolerated and improves cognitive functions and affective sphere in patients in the recovery period of ischemic stroke.

Keywords: stroke; post-stroke cognitive impairment; depression; anxiety; citicoline.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN, Burd SG, Lebedeva AV, Kovalenko EA. Experience with citicoline in patients with post-stroke cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-43-48

Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что инсульт по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций по показателям заболеваемости и смертности населения. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней, в 2017 г. было зарегистрировано 11,9 млн инсультов, при этом число летальных исходов составило 6,2 млн [1].

Особую медико-социальную значимость проблемы инсульта определяет высокая степень инвалидизации пациентов. Только 20% больных, перенесших ишемический инсульт, могут справиться с прежней трудовой нагрузкой. В 20% случаев у пациентов, перенесших инсульт, сохраняются остаточные явления в виде двигательных расстройств, а у трети больных возникают сложности с выполнением привычных бытовых действий [2]. Высокая степень инвалидизации сохраняется за счет стран с низким и средним уровнем дохода [1, 3].

Среди последствий инсульта особого внимания заслуживают когнитивные нарушения (КН), которые вносят существенный вклад в инвалидизацию больных. Частота встречаемости постинсультных КН (ПИКН) довольно высока и в ряде исследований достигает 96% [4–6]. Примерно у трети больных наблюдается постинсультная деменция, которая увеличивает риск развития повторного инсульта, затрудняет восстановление повседневной активности, снижает приверженность терапии и приводит к социальной дезадаптации больных [5, 7].

Помимо КН у пациентов, перенесших инсульт, могут наблюдаться расстройства тревожно-депрессивного спектра, их частота составляет около 40%. Наличие эмоциональных расстройств негативно влияет на КН, увеличивает смертность пациентов и снижает мотивацию к продолжению реабилитационных мероприятий [8].

Своевременное выявление и лечение ПИКН и тревожно-депрессивных расстройств – залог успешной реабилитации пациентов. Одним из способов коррекции ПИКН является применение лекарственных препаратов, обладающих нейропротективными свойствами.

В настоящее время особого внимания заслуживает препарат цитиколин. Цитиколин представляет собой природное эндогенное соединение, являющееся важным внутриклеточным предшественником фосфолипидов фосфатидилхолина, который входит в состав клеточных мембран нейронов и участвует в поддержании их основных функций [9].

Экспериментальные работы продемонстрировали эффективность цитиколина при ишемически-гипоксическом поражении [10].

По данным многих отечественных и зарубежных клинических исследований, прием цитиколина способствует восстановлению неврологических функций и снижению инвалидизации больных после инсульта. Это обусловлено тем, что цитиколин стимулирует процессы нейропластичности, ингибируя апоптоз, вызванный глутаматной эксайтотоксичностью, и обеспечивает нормализацию функционирования митохондриальной АТФазы и мембранной Na^+ - K^+ -АТФазы, в результате чего происходит уменьшение высвобождения жирных кислот [11].

Помимо этого цитиколин выступает в качестве донора холина, участвуя в синтезе ацетилхолина и тем самым оказывая значительное влияние на холинергическую нейротрансмиттерную систему, что приводит к значительному

улучшению когнитивных функций [9, 12]. Кокрейновский обзор эффективности цитиколина у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией подтвердил улучшение памяти и внимания, уменьшение выраженности поведенческих нарушений и улучшение общего состояния больных на фоне терапии [13].

Продемонстрировано положительное влияние цитиколина на восстановление когнитивных функций и улучшение эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт [14]. Результаты многоцентровой наблюдательной программы, включавшей 736 больных с хронической цереброваскулярной патологией, показали статистически значимое улучшение когнитивного статуса и снижение выраженности депрессии у пациентов, получавших цитиколин [15].

В современной клинической практике широко используются отечественные препараты, содержащие цитиколин и обладающие терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Одним из них является препарат Церсил® Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Препарат выпускается в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения в ампулах (125 и 250 мг/мл), а также для приема внутрь во флаконах по 30 мл (100 мг/мл). У данного препарата высокая биодоступность, и при пероральном приеме он почти полностью адсорбируется. Пероральная форма препарата позволяет использовать его более широко в лечении больных амбулаторного звена.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения пероральной формы цитиколина (Церсил® Канон) у пациентов с ПИКН.

Пациенты и методы. В исследование было включено 33 пациента, перенесших первичный полушарный ишемический инсульт; из них мужчин – 11 (33,3%), женщин – 22 (66,7%). Медиана возраста больных – 67,0 [60,5; 73,0] года.

Критериями включения в исследование были: наличие ишемического инсульта в анамнезе (ранний и поздний восстановительный период, через 6–12 мес после перенесенного инсульта); возраст пациентов 45 лет и старше; наличие жалоб на снижение памяти и другие КН. **Критерии исключения:** наличие тяжелых и острых соматических заболеваний, онкологических заболеваний, алкоголизма и хронического алкоголизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта, прием психотропных препаратов.

Диагноз ишемического инсульта устанавливался на основании данных анамнеза, неврологического осмотра, сведений из представленной медицинской документации и результатов нейровизуализационных методов исследования – компьютерной и магнитно-резонансной томографии. У всех пациентов была зарегистрирована легкая степень тяжести инсульта по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS). Необходимым условием для выполнения заданий в диагностических тестах на выявление КН была способность пациента писать, поэтому у всех больных оценка мышечной силы в правой верхней конечности составляла от 4 до 5 баллов.

У всех пациентов отмечалось наличие таких сосудистых факторов риска, как артериальная гипертензия и атеросклероз сосудов головного мозга. Отягощенная сосудистая наследственность выявлена у 30 (90,9%) больных, у 5 (15,2%) пациентов регистрировалось наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Курили 7 (21,2%) больных.

Всем больным проводилось измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), детально исследовался неврологический статус.

Нейропсихологическое тестирование пациентов выполнялось с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [16] и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА) [17].

Для выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [18]. Отдельно подсчитывалась сумма баллов для тревоги (подшкала HADS-A) и для депрессии (подшкала HADS-D).

Для оценки пациентом своего самочувствия использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Также фиксировалась субъективная оценка пациентом эффективности лечения.

В течение 3 мес все пациенты получали раствор цитиколина (Цересил® Канон) для приема внутрь в дозе 1000 мг/сут.

По дизайну исследования было запланировано три визита (первый – до лечения; второй – через 2 нед после начала лечения, третий – через 3 мес после начала лечения). Во время первого визита проводились: скрининг пациентов для участия в исследовании с учетом критериев включения и исключения, получение добровольного информированного согласия, сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр, оценка когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств по соответствующим шкалам, заполнение регистрационной карты. Во время второго визита оценивалось наличие нежелательных явлений, выполнялась субъективная оценка пациентом эффективности проводимой терапии. Во время третьего визита, через 3 мес после начала лечения, оценивались наличие изменений в когнитивном статусе больного и динамика расстройств тревожно-депрессивного спектра, проводилась субъективная оценка пациентом эффективности проводимой терапии, а также уточнялись наличие и выраженность нежелательных явлений и побочных эффектов, которые имели возможную связь с приемом препарата. Во время всех визитов проводились оценка пациентом своего самочувствия по ВАШ, измерение АД и ЧСС.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Для оценки качественных показателей проводился подсчет частоты и доли (%) от общего числа. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). С учетом распределения данных, отличающегося от нормального, для сравнения групп по порядковым и количественным признакам использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95 или $p < 0,05$.

Результаты. При опросе пациентов и сборе жалоб было выявлено, что больных беспокоят снижение работоспособности и умственной активности, забывчивость, рассеянность вни-

мания, повышенная утомляемость. Некоторые пациенты отмечали наличие чувства подавленности, тоски и плохого настроения.

По данным шкалы МоСа все пациенты исходно имели ПИКН. В большинстве случаев – у 26 (78,8%) больных – отмечались умеренные УКН (УКН). При первом визите многие больные не могли справиться с заданием на исполнительные функции – тестом прокладывания пути, отмечались сложности при выполнении тестов на внимание. Выявлялось снижение фонетической речевой активности. Также были зарегистрированы нарушения памяти. После проведения интерферирующих заданий больным было сложно вспомнить ранее предъявленные пять слов, однако в большинстве случаев семантические (категориальные) подсказки были эффективны. Оценка тяжести ПИКН по КШОПС показала, что более половины пациентов – 19 (57,6%) – имели УКН. У 8 (24,2%) больных отмечалось нормальное когнитивное функционирование по данным КШОПС, однако они были включены в исследование, так как по результатам шкалы МоСа когнитивный дефицит соответствовал УКН.

Исходно число больных с субклинически выраженной тревогой составило 12 (36,4%), у 9 (27,3%) наблюдалось наличие субклинической депрессии.

После терапии цитиколином (Цересил® Канон) улучшение когнитивных функций было отмечено у 28 (84,8%) пациентов, у 5 (15,2%) отсутствовали изменения в когнитивном статусе, отрицательной динамики по шкале МоСа выявлено не было. Полное восстановление когнитивных функций было зарегистрировано у 13 (39,4%) пациентов (табл. 1). Еще у 13 больных, у которых выраженность ПИКН соответствовала УКН, статистически значимой динамики отмечено не было. У трех пациентов, исходно имевших ПИКН, соответствующие деменции, отмечен регресс симптоматики до уровня УКН. После лечения число больных с деменцией снизилось до 4 (12,1%). В нашем исследовании было зафиксировано статистически достоверное увеличение показателей по КШОПС, МоСа и HADS через 3 мес лечения (табл. 2).

На фоне приема цитиколина увеличение числа баллов по КШОПС было зарегистрировано у 29 (87,9%) пациентов, у 4 (12,1%) когнитивные функции сохранились на прежнем уровне, отрицательной динамики выявлено не было. У 10 из 19 исходно имевших УКН больных наблюдалось полное восстановление когнитивных функций по КШОПС, у 9 пациентов сохранялись УКН. Среди больных с легкой деменцией у четырех пациентов отмечено восстановление до степени УКН, в двух случаях также была отмечена положительная динамика, однако выраженность нарушений соответствовала прежнему уровню.

Таблица 1. Анализ выраженности ПИКН до и после терапии цитиколином, n (%)

Степень тяжести ПИКН	По шкале МоСа		По КШОПС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норма	0	13 (39,4)	8 (24,2)	18 (54,5)
УКН	26 (78,8)	16 (48,5)	19 (57,6)	13 (39,4)
Деменция	7 (21,2)	4 (12,1)	6 (18,2)	2 (6,1)

После курса терапии количество больных с тревогой и депрессией уменьшилось до 8 (24,3%) и 6 (18,2%) соответственно. Среди 12 пациентов с субклинически выраженной тревогой у 9 (75%) было выявлено улучшение по шкале HADS, у 3 (25%) больных не было зарегистрировано изменений. За исключением 2 (22,2%) больных с отсутствием динамики, у 7 (77,8%) пациентов с наличием депрессии отмечалось улучшение в виде уменьшения количества баллов по шкале HADS. В целом была зарегистрирована достоверная положительная динамика показателей шкалы HADS (см. табл. 2).

Во время наблюдения всем пациентам проводилось измерение АД. Статистически значимых различий по данному показателю обнаружено не было. По показателю ЧСС также не было выявлено статистической разницы.

Субъективная оценка пациентом эффективности лечения показала, что через 2 нед о позитивном влиянии сообщали 19 (57,6%) больных; по мнению 14 (42,4%), значимые изменения отсутствовали. Через 3 мес, на момент завершения исследования, эффект от приема цитиколина отметили как «положительный» большинство больных – 27 (81,8%); у 6 (18,2%) пациентов, по их мнению, лечение было малоэффективным. За весь период наблюдения негативных оценок терапии больными не отмечено. Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой оценке пациентами результатов, полученных при проведении терапии.

На фоне терапии цитиколином наблюдалась выраженная положительная динамика такого показателя, как субъективная оценка пациентом общего самочувствия ($p < 0,001$). По ВАШ исходно медиана показателя составляла 1,5 [1; 2] балла, во время второго визита – 3 [2; 3], а через 3 мес – 6 [4; 7].

На фоне приема цитиколина у больных не было зафиксировано нежелательных явлений, что подтверждает безопасность его использования у пациентов, перенесших инсульт. Все пациенты получили полный курс терапии. Отказов в связи с развитием побочных эффектов или другими причинами зафиксировано не было.

Отметили, что пероральный прием раствора для них является наиболее предпочтительным по сравнению с внутривенным или внутримышечным введением препаратов, 22 пациента (66,7%).

Обсуждение. Терапия ПИКН с помощью нейропсихологического тестирования и их своевременная коррекция – это один из ключевых моментов, необходимых для успешного восстановления больных. Важную роль играет назна-

чение соответствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение выраженности когнитивной дисфункции или сохранение показателей когнитивного функционирования на стабильном уровне.

В нашем исследовании был использован отечественный препарат цитиколин (Цересил® Канон), который оказывает положительное влияние на последствия церебральной ишемии, стимулируя процессы нейропластичности и обладая антиоксидантными, мембраностабилизирующими и нейропротективными свойствами [9].

Применение цитиколина способствовало коррекции ПИКН. В большинстве случаев у больных регистрировалось уменьшение КН, не было отмечено снижения когнитивных функций. Это особенно важно, учитывая, что без проведения соответствующей терапии ПИКН остаются на стабильном уровне или постепенно усугубляются. Наблюдение за 350 больными, перенесшими инсульт, показало, что уже через год доля пациентов с выраженными ПИКН возрастает с 20,5 до 23,5% [19]. В ранее проведенном нами исследовании также было установлено, что через 6 мес после инсульта отрицательная динамика отмечалась у 23,2% пациентов, а доля больных с деменцией возросла с 17,9 до 21,4% [20].

Это подчеркивает необходимость проведения нейропротективной терапии у больных с ПИКН и свидетельствует об эффективности цитиколина, который способствует уменьшению объема поражения вещества головного мозга, стимулирует процессы нейропластичности, а также повышает церебральный энергетический метаболизм, обеспечивает улучшение холинергической трансмиссии, увеличивает концентрацию дофамина в полосатом теле.

В проведенном исследовании отмечалось уменьшение числа больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Полученные данные можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, возникновение аффективных расстройств после инсульта может быть связано со структурным поражением головного мозга, преимущественно левой лобной доли и прилежащих базальных ядер. Доказано, что прием цитиколина способствует уменьшению зоны локального поражения головного мозга. На фоне этого может наблюдаться положительная динамика в виде улучшения состояния эмоциональной сферы. Во-вторых, постинсультные аффективные расстройства могут развиваться вследствие нарушения синтеза и обмена моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина), а цитиколин модулирует дофаминергическую систему. В-третьих, большое значение имеет нарушение нейрональной пластичности, которое характерно как для пациентов с инсультом, так и для больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Поскольку препарат цитиколин обладает способностью активизировать эндогенные механизмы нейропластичности, его применение у перенесших инсульт больных с тревожно-депрессивными расстройствами может быть эффективным.

Результаты нашего исследования согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов. Так, проведенное в Испании открытое рандомизированное параллельное исследование показало, что длительный прием цитиколина (в течение 2 лет после первичного ишемического инсульта) сопровождался уменьшением выраженности ПИКН и улучшением качества жизни больных [21]. По данным итальянского исследования IDEALE, после приема цитиколина у пациентов с сосудистыми КН отмеча-

Таблица 2. Динамика показателей оценочных шкал на фоне терапии цитиколином, Me [25-й; 75-й перцентили]

Шкала	До лечения	После лечения (через 3 мес)
MoCA, баллы	23 [21; 25]	25 [22; 26]**
MMSE, баллы	26 [25; 27,5]	28 [26,5; 29]**
HADS-A, баллы	7 [3; 8]	6 [3; 7,5]*
HADS-D, баллы	7 [4; 8]	6 [3,5; 7]*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

лись улучшение когнитивной сферы и снижение выраженности депрессивных расстройств [22]. Результаты исследования J. Alvarez-Sabin и G.C. Roman продемонстрировали не только хорошую переносимость и безопасность применения цитиколина у перенесших инсульт пациентов, но и его эффективность в отношении ПИКН. Наблюдалось статистически значимое улучшение внимания, регуляторных функций и ориентации во времени. После 12 мес приема препарата благоприятная тенденция относительно этих когнитивных доменов сохранялась [23].

Как показало наше исследование, после 3 мес приема препарата пациенты отмечали следующие положительные изменения: повышение работоспособности, улучшение концентрации внимания, запоминания полученной информации и ее воспроизведения. Также у больных наблюдалось исчезновение беспокойных и навязчивых мыслей, тоски и подавленности, появилось чувство бодрости, улучшилось настроение и качество жизни. После прохождения полного курса лечения большинство пациентов (81,8%) считали терапию эффективной.

Преимуществом препарата Цересил® Канон оказалась его форма выпуска: многие пациенты отметили удобство перорального приема. В основном это было связано с тем, что больные могли принимать препарат в домашних условиях без помощи посторонних лиц и медицинских специалистов.

Еще одним перспективным препаратом для лечения ПИКН является холина альфосцерат, обладающий нейропротективными и нейротрофическими свойствами. В основе структурной формулы данного препарата лежат два компонента — метаболически защищенный холин и глицерофосфат. Холин принимает участие в биосинтезе ацетилхолина, одного из основных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге. Механизм действия препарата связан с восполнением дефицита холина, стимуляцией высвобождения из пресинаптической щели ацетилхолина (прямое холиномиметическое действие) и улучшением холинергической нейротрансмиссии.

Второй компонент препарата — глицерофосфат, который является предшественником мембранного фосфолипида (фосфатидилхолина). Глицерофосфат стимулирует синтез фосфатидилхолина и способствует восстановлению целостности нейрональных мембран, положительно воздействуя на их пластичность. Наряду с этим на фоне приема холина альфосцерата отмечаются улучшение церебрального кровотока, усиление метаболических процессов в ЦНС, а также активация ретикулярной формации [24–26].

К настоящему времени накоплен богатый положительный опыт применения холина альфосцерата у больных с КН. Многоцентровое клиническое исследование 2044 больных, перенесших инсульт, продемонстрировало улучшение КН и уменьшение выраженности очагового неврологического дефицита на фоне терапии препаратом [25]. Метаанализ 13 опубликованных клинических исследований (4054 больных) показал эффективность и безопасность применения препарата при выраженных КН нейродегенеративной, сосудистой или смешанной этиологии [26].

В нашей стране одним из препаратов, содержащих холина альфосцерат, является Холитилин® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Препарат выпускается в виде капсул по 400 мг и раствора для внутримышечного и внутривенного введения (250 мг/мл, 4 мл). Холитилин® рекомендуется принимать курсом, продолжительность приема составляет от 3 до 6 мес. Особо стоит отметить его хорошую переносимость.

Заключение. Таким образом, среди современных нейропротективных лекарственных средств, которые подтвердили свою эффективность в терапии КН, особого внимания заслуживают цитиколин и холина альфосцерат. Доступными и качественными представителями этих препаратов в России являются Цересил® Канон и Холитилин®. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о положительном влиянии препарата Цересил® Канон на ПИКН и эмоциональные нарушения. Показано, что данный препарат обладает хорошим профилем безопасности у постинсультных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-9. doi: 10.1159/000506396
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.ру. 2013;5(83):7-12. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ischemic Stroke: Current Status. *Doktor.ru*. 2013;5(83):7-12 (In Russ.)].
- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-58. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Коваленко ЕА, Боголепова АН, Катунин ДА. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их роль в формировании постинсультного когнитивного дефицита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro201711712219-24 [Kovalenko EA, Bogolepova AN, Katunin DA. The role of pre-stroke cognitive disorders in the formation of post-stroke cognitive. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro201711712219-24 (In Russ.)].
- Чердак МА, Яхно НН. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2012;5(17):10-5. doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-10-15 [Cherdak MA, Jahno NN. Neurodegenerative and vascular factors of poststroke cognitive impairment. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2012;5(17):10-5. doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-10-15 (In Russ.)].
- Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psych*. 2011;26(6):622-9. doi: 10.1002/gps.2573
- Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(4):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0122864
- Боголепова АН. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 [Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):26-31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31 (In Russ.)].

9. Secades JJ. Citicoline in the treatment of cognitive impairment. *J Neurol Exper Neurosci*. 2019;5(1):14-26. doi: 10.17756/jnen.2019-047
10. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(3-4):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2009-59 [Parfenov VA. Citicolin in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(3-4):69-74. doi: 10.14412/2074-2711-2009-59 (In Russ.)].
11. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):105-11. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.005
12. Singh M, Khan MI, Giri R, Kumar L. Role of citicoline in improvement of cognition, memory and post stroke disability in stroke patients. *Int J Advances Med*. 2019;6(2):429. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20191154
13. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub2
14. Мушба АВ, Иванова ДС, Виноградов ОИ. Влияние цитиколина на эффективность восстановительных мероприятий у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):71-5. doi: 10.17116/jnevro20161162171-75 [Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):71-5. doi: 10.17116/jnevro20161162171-75 (In Russ.)].
15. Машин ВВ, Белова ЛА, Бахтогаримов ИР и др. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекоган (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171178139-43 [Mashin VV, Belova LA, Bahtogarimov IR, et al. Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. doi: 10.17116/jnevro20171178139-43 (In Russ.)].
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
17. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Amer Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
19. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 [Verbickaja 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. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
20. Коваленко ЕА, Боголепова АН. Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют. *Фарматека*. 2018;(5):46-52. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52 [Kovalenko EA, Bogolepova AN. Dynamics of poststroke cognitive deficiency and the main factors influencing it. *Farmateka*. 2018;(5):46-52. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52 (In Russ.)].
21. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):390. doi: 10.3390/ijms17030390
22. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Intervent Aging*. 2013;8:131. doi: 10.2147/CIA.S38420
23. Alvarez-Sabin J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011;42(suppl 1):40-3. doi: 10.1161/STROKEA-NA.110.606509
24. Боголепова АН. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. *Нервные болезни*. 2019;(3):16-21. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12120 [Bogolepova AN. Pathogenetic approaches to treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Nervnye bolezni*. 2019;(3):16-21. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12120 (In Russ.)].
25. Barbagallo SG, Barbagallo M, Giordano M, et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann NY Acad Sci*. 1994;717:253-69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
26. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechan Ageing Developm*. 2001;122(16):2041-55. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.06.2020/4.07.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Бурд С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>
Коваленко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>

Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клинические проявления и терапия

Медведев В.Э.¹⁻⁴, Фролова В.И.¹, Гушанская Е.В.^{1,2}, Фофанова Ю.С.³,
Мартынов С.Е.⁴, Зуйкова Н.Л.¹, Бурно А.М.¹, Некрасова С.В.¹, Салынец И.В.¹

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;

³ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва;

⁴ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 109559, Москва, ул. Ставропольская, 27;

³Россия, 121352, Москва, ул. Староволынская, 10; ⁴Россия, 107031, Москва, ул. Неглинная, 14, стр. 1

Депрессия — частый коморбидный диагноз у больных с расстройствами пищевого поведения (РПП). Разработанность патогенетической терапии депрессий с РПП далека от окончательной.

Цель психофармакотерапевтического исследования — оценка эффективности и переносимости мелатонинергической монотерапии антидепрессантом агомелатином (25–50 мг/сут на ночь) депрессий с двумя вариантами РПП: гиперфагическим (n=32) и гипо- и афагическим (n=31).

Пациенты и методы. В исследование включались больные обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет. Применялись клинико-психопатологический и экспериментально-психологический методы исследования, проводилось психометрическое обследование (HDRS-21, CGI, ШОПП, DEBQ), выполнялась статистическая обработка данных.

Результаты и обсуждение. Установлен достоверный выраженный антидепрессивный эффект агомелатина при 6-недельной терапии депрессий, протекающих с различными вариантами РПП, как в структуре депрессивного симптомокомплекса, так и коморбидных и предшествующих ему. При этом эффективность препарата не зависит от клинической картины ведущего гипотимического синдрома, варианта РПП и длительности актуальной депрессии. Однако больший эффект к концу периода исследования достигнут при терапии депрессий с гиперфагическим вариантом РПП, а также у пациентов с РПП, манифестирующими в структуре депрессивного симптомокомплекса. Агомелатин обладает благоприятным профилем переносимости. Отмечена тенденция к нормализации ИМТ на фоне терапии у пациентов с различными вариантами РПП. Нежелательные явления носят транзиторный характер и/или не выражены, не требуют отмены терапии.

Заключение. Агомелатин является эффективным и относительно безопасным препаратом, который может быть рекомендован для лечения депрессий, коморбидных РПП, в терапевтических дозировках, курсом не менее 6 нед.

Ключевые слова: депрессия; расстройства пищевого поведения; гиперфагия; булимия; анорексия; гипофагия; агомелатин.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ и др. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клинические проявления и терапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56

Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy

Medvedev V.E.¹⁻⁴, Frolova V.I.¹, Gushanskaya E.V.^{1,2}, Fofanova Yu.S.³,

Martynov S.E.⁴, Zuykova N.L.¹, Burno A.M.¹, Nekrasova S.V.¹, Salyntsev I.V.¹

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Psychiatric Clinical Hospital Thirteen, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³Clinical Hospital One, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow; ⁴International Institute of Psychosomatic Health, Moscow

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²27, Stavropolskaya St., Moscow 109559, Russia;

10, Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia; ⁴14, Neglinnaya St., Build. 1, Moscow 107031, Russia

Depression is a common comorbid diagnosis in patients with eating disorders (EDs). The development of pathogenetic therapy for depression with EDs is far from being completed.

The objective of the psychopharmacotherapeutic study was to evaluate the efficacy and tolerability of melatonergic monotherapy with the antidepressant agomelatine (25–50 mg/day at night) for depressions with two ED variants: hyperphagic (n=32) and hypo- and aphagic (n=31) EDs.

Patients and methods. The investigation enrolled patients of both sexes, aged 18 to 65 years. The investigators performed clinical psychopathological and experimental psychological studies, as well as psychometric examination using the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21), the Clinical Global Impression (CGI), the Supplemental Hospital Offset Payment Program (SHOPP), the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), and statistical data processing.

Results and discussion. *There was a significant pronounced antidepressant effect of 6-week agomelatine therapy for depressions occurring with different ED variants both in the pattern of the depressive symptom complex and in that of concurrent with and preceding the latter. At the same time, the efficacy of the drug did not depend on the clinical presentations of the leading hypothymic syndrome, the variants of EDs, and the duration of actual depression. However, by the end of the study period, a larger effect was achieved in the therapy for depressions with the hyperphagic variant of EDs, as well as in patients with EDs manifesting in the pattern of depressive symptom complex. Agomelatine has a favorable tolerance profile. BMI tends to become normal in patients with different variants of EDs during the therapy. The adverse events are transient and/or unclear; they do not require therapy discontinuation.*

Conclusion. *Agomelatine is an effective and relatively safe drug that can be recommended to treat depressions concurrent with EDs in therapeutic dosages for at least 6 weeks.*

Keywords: *depression; eating disorders; hyperphagia; bulimia; anorexia; hypophagia; agomelatine.*

Contact: *Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru*

For reference: *Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depressions with eating disorders: clinical manifestations and therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56*

Депрессия является одним из самых распространенных дезадаптирующих психических расстройств, негативное социальное и медицинское влияние которого обусловлено не только гетерогенной или сложной клинической картиной, но и частой коморбидностью с другими психопатологическими расстройствами.

Так, ряд исследователей находят, что большое депрессивное расстройство — наиболее частый коморбидный диагноз у больных с расстройствами пищевого поведения (РПП), например с нервной анорексией, встречаемость которого на протяжении жизни составляет от 55 до 75% [1–5]. В исследовании S. Zergas и соавт. [6] распространенность коморбидных депрессивных расстройств и РПП достигает 69,4%.

По мнению ряда исследователей, разработанность современной терапии депрессий с РПП далека от окончательной [7–9]. Несмотря на высокую терапевтическую ценность доступных сегодня антидепрессантов, эти препараты имеют ряд существенных недостатков, включая задержку полного развертывания эффекта на несколько недель, недостаточную эффективность у многих пациентов, неадекватность контроля коморбидных симптомов-комплексов и проблемы с неудовлетворительной переносимостью. Тем не менее фармакотерапия остается главным методом лечения депрессии с РПП, поэтому сохраняется потребность в поиске антидепрессантов, действие которых направлено на патогенетические факторы развития депрессии и РПП.

В ряде исследований продемонстрирована роль дисфункции эпифиза и мелатонинергической системы в развитии депрессивных расстройств, сезонного аффективного расстройства и биполярного аффективного расстройства [10, 11]. В других работах приводятся данные о роли мелатонина в регуляции пищевого поведения. Доказано, что булимия часто носит сезонный характер [1, 2].

Таким образом, представляется целесообразным проверить гипотезу об эффективности применения мелатонинергических препаратов для лечения депрессий, протекающих с РПП, или коморбидных им.

Целью открытого психофармакотерапевтического исследования, выполненного на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы

народов», являлась оценка эффективности и переносимости монотерапии мелатонинергическим тимолептиком агомелатином (вальдоксан) [12–20] при депрессии с симптомами РПП.

Пациенты и методы. В исследование включались больные обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, проходившие обследование и лечение в амбулаторных подразделениях Психиатрической клинической больницы №13 Департамента здравоохранения г. Москвы, Клинической больницы №1 Управления делами Президента РФ, «Международном институте психосоматического здоровья» по поводу диагностированной в ходе клинико-психопатологического обследования депрессии, протекающей с РПП.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие патологии эндокринной системы (нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет и инсулинорезистентность, нарушение функции гипофиза и надпочечников), любых нарушений, ограничивающих подвижность пациентов (переломы костей, остеоартрит и т. д.), и другой тяжелой неконтролируемой соматической патологии, психических расстройств (шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод с психотическими симптомами, органические психические расстройства, деменция, нарушения психического развития, зависимость от психоактивных веществ), суицидальные намерения, суицидальное поведение или суицидальные попытки, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции в анамнезе, беременность, период кормления грудью, климактерический синдром, сопутствующий прием препаратов, влияющих на массу тела (гормональные препараты, ранее назначенные психотропные средства и т. д.).

В работе применялись клинико-психопатологический и экспериментально-психологический методы исследования. В ходе диагностической беседы выявлялись основные жалобы, анамнестические сведения, проводилось психометрическое обследование. Для верификации диагноза депрессии и оценки эффективности антидепрессивной терапии использовались Шкала депрессий Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21) и Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI).

Пациентами, достигшими ремиссии, считались больные со снижением показателя по HDRS-21 до 7 бал-

лов и ниже. В качестве респондеров рассматривались больные с более чем 50% снижением первоначальной суммы баллов.

Динамика выраженности РПП во время каждого визита оценивалась по Шкале оценки пищевого поведения (ШОПП) [21–23] и Голландскому опроснику пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ, 1986) [23, 24].

Агомелатин (вальдоксан) назначался на ночь в суточной дозе 25 или 50 мг (при недостаточной эффективности меньшей дозы в течение первых 14 дней). Продолжительность курса лечения составляла 6 нед (42 дня). Плановые визиты проводились на 2-й и 6-й неделях терапии (Н0 – визит до назначения терапии, Н2 и Н6 – через 2 и 6 нед лечения соответственно).

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

Результаты. Выборку составили пациенты мужского и женского пола (n=63; 15 мужчин и 48 женщин; средний возраст – 34,7±3,5 года).

На основании жалоб, данных анамнеза и клинико-психопатологического обследования у всех пациентов был диагностирован «депрессивный эпизод» средней или тяжелой степени без психотической симптоматики, согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Заключение о наличии нарушения пищевого поведения было сделано на основе клинического обследования пациента и соответствия клинической картины диагностическим критериям.

В зависимости от доминирующего патологического пищевого паттерна выборка была разделена на две группы: 32 пациента с гиперфагическим поведением (переедание, булимия, «синдром пищевых кутежей», «синдром ночной еды» и т. д.) [25–29] и 31 пациент с гипо- или афагическим поведением: со снижением влечения к пище, отказом от еды вплоть до анорексии [29, 30]. Основные характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Клиническая картина собственно гипотимии в группах различалась. Гиперфагическое пищевое поведение преобладало при тревожно-фобических (n=25) и абулических (n=7) депрессиях, гипофагическое – при анергических (n=17), адинамических (n=6), тоскливых (n=4) и ипохондрических (n=4).

При этом следует отметить, что у 25 (39,7%) пациентов РПП отмечались еще до развития депрессивного состояния и усиливались, а также меняли направленность с булимией на анорексию и наоборот (у 14 пациентов; 22,2%) при развитии депрессии. ИМТ в группе с депрессиями с гиперфагическими РПП отражал наличие избыточной массы тела, в то время как в другой группе он находился чуть ниже нижней границы нормы (см. табл. 1).

Важно, что у всех пациентов в анамнезе имелись разной длительности (от нескольких месяцев до 15 лет) эпизоды недовольства собственной внешностью, что соотносится с данными литературы о частой коморбидности депрессивных расстройств, РПП и дисморфического расстройства [1, 2, 31–35].

После первичного обследования пациентам был назначен агомелатин в диапазоне терапевтических доз (25 или 50 мг/сут на ночь). Эффективная терапевтическая доза составила 25 мг/сут у 47 (74,6%) пациентов, 50 мг/сут, начиная с Н2, – у 16 (25,4%) пациентов. К окончанию оценочного периода выбывших преждевременно из исследования не было, что указывает на хорошую переносимость препарата и высокую приверженность терапии.

В ходе исследования установлен достоверный выраженный антидепрессивный эффект агомелатина в обеих группах (рис. 1).

Начало тимолептического эффекта агомелатина, фиксируемое по снижению баллов психометрических оценочных шкал и опросников, регистрировалось начиная с первых недель лечения. При этом клиническая картина ведущего гипотимического синдрома и длительность депрессий не коррелировали с эффективностью агомелатина.

Таблица 1. Характеристика двух групп пациентов

Показатель	Депрессии с гиперфагическими РПП (n=32)	Депрессии с гипо- и афагическими РПП (n=31)
Пол, %:		
муж.	31,3	16,1
жен.	60,7	83,9
Средний возраст, годы	33,8±2,4	34,9±3,8
ИМТ	29,8	18,3
Наличие РПП до депрессии, %	43,8	35,5
Ведущий гипотимический синдром	Абулический Тревожно-фобический	Анергический Адинамический Ипохондрический Тоскливый
Средняя длительность депрессии, мес	4,6±1,3	3,9±1,7
HDRS-21, средний балл	24,8±4,1	29,3±3,6

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

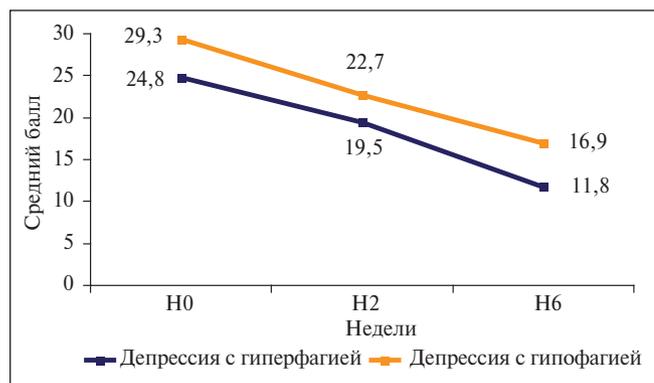


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале HDRS-21 в течение 6 нед терапии агомелатином у пациентов двух групп

Таблица 2. Динамика выраженности гиперфагических РПП по ШОПП (n=32), средний балл, M±σ

Показатель	Н0 (до начала лечения)	Н2	Н6 (завершающий визит)	p*
Стремление к худобе	3,0±2,6	2,6±2,3	1,9±0,5	<0,05
Булимия	2,0±1,9	1,8±1,2	1,2±0,8	<0,05
Неудовлетворенность телом	4,7±3,6	4,4±3,0	3,1±1,2	<0,05
Неэффективность	2,6±2,3	2,2±1,9	0,8±1,3	<0,05
Перфекционизм	5,5±3,8	5,2±3,4	4,4±2,4	Н. д.
Недоверие в межличностных отношениях	2,8±1,1	2,3±1,0	1,3±1,3	<0,05
Интероцептивная некомпетентность	2,6±1,6	2,5±1,5	2,1±1,4	Н. д.

Примечания. В табл. 2–5: * – достоверность различий оценок во время Н0 и Н6; н. д. – не достоверно.

Таблица 3. Динамика выраженности гипо- и афагических РПП по ШОПП (n=31), средний балл, M±σ

Показатель	Н0 (до начала лечения)	Н2	Н6 (завершающий визит)	p*
Стремление к худобе	2,2±1,9	2,1±1,3	1,9±0,5	Н. д.
Булимия	1,9±0,6	1,8±0,7	1,6±0,5	Н. д.
Неудовлетворенность телом	5,2±3,7	4,7±3,1	3,2±1,6	<0,05
Неэффективность	2,8±1,6	2,1±1,1	1,1±0,7	<0,05
Перфекционизм	5,2±2,9	4,9±2,5	4,3±2,2	Н. д.
Недоверие в межличностных отношениях	3,2±1,4	2,7±1,2	1,7±1,2	<0,05
Интероцептивная некомпетентность	2,8±1,5	2,5±1,4	1,9±1,4	<0,05

Таблица 4. Динамика выраженности гиперфагических РПП по DEBQ

Показатель	Н0 (до начала лечения)	Н2	Н6 (завершающий визит)	p*
Ограничительное (диетическое) поведение	0,4	0,6	1,8	<0,05
Эмоциональное пищевое поведение	2,4	1,9	1,4	<0,05
Экстернальное пищевое поведение	3,3	3,2	2,8	<0,05

Таблица 5. Динамика выраженности гипо- и афагических РПП по DEBQ

Показатель	Н0 (до начала лечения)	Н2	Н6 (завершающий визит)	p*
Ограничительное (диетическое) поведение	3,5	3,4	2,6	<0,05
Эмоциональное пищевое поведение	1,2	1,3	1,3	Н. д.
Экстернальное пищевое поведение	1,9	2,1	2,6	<0,05

Статистически значимое (p<0,05) снижение средней суммы баллов по шкале HDRS-21 отмечалось в обеих группах к концу 2-й недели лечения и становилось более выраженным на фоне дальнейшей терапии с непрерывным улучшением показателей вплоть до конца 6-й недели терапии (p=0,001).

Общее снижение среднего балла по шкале HDRS-21 в течение 6 нед составило 47%: в группе с гиперфагией – на 52,4%, в группе с гипофагией – на 42,3%. Число респондеров к моменту окончания исследования – 48 (76,2%): 29 и 19 пациентов в группах с гипер- и гипофагией соответственно. У 18 (28,6%) больных (11 – с гиперфагией, 7 – с гипофагией) на момент завершения исследования зафиксирована полная редукция психопатологических расстройств (ремиссия).

Клинически действие агомелатина проявлялось уменьшением выраженности гипотимии, астено-апатической, адинамической, апато-абулической симптоматики, ангедонии, редукцией депрессивного содержательного комплекса. Во время повторных визитов больные сообщали об улучшении настроения, с одновременным уменьшением вялости, подавленности, эмоциональной напряженности, раздражительности. Дезактуализировались тревожные и ипохондрические идеи. Отмечая восстановление прежнего душевного равновесия, пациенты констатировали, что раньше слишком пессимистично оценивали ситуацию. Поступательно на всем протяжении наблюдения редуцировались нарушения сна, нормализовался суточный ритм, постепенно нивелировалась соматовегетативная симптоматика аффективных расстройств и РПП.

Выраженное клиническое действие агомелатина, установленное по критерию эффективности (шкала HDRS-21), подтверждалось достоверной редукцией исходных баллов по шкале CGI, подшкалам «Улучшение» (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) и «Тяжесть заболевания» (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). В группе больных депрессиями с гиперфагическими РПП «существенное улучшение» по шкале CGI-I отмечено у 17 (53,1%), «выраженное улучшение»

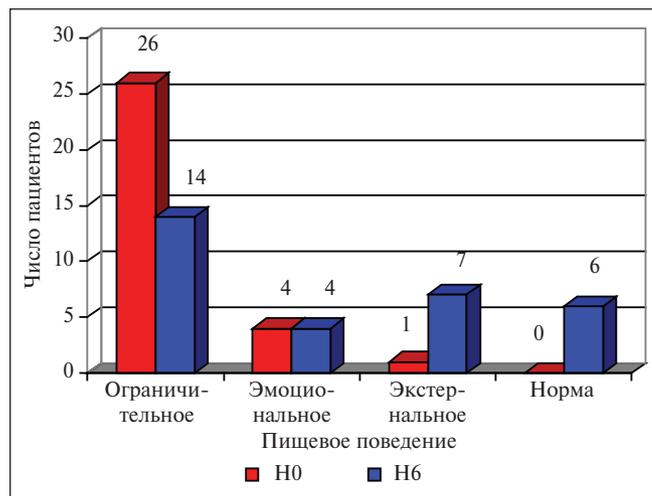
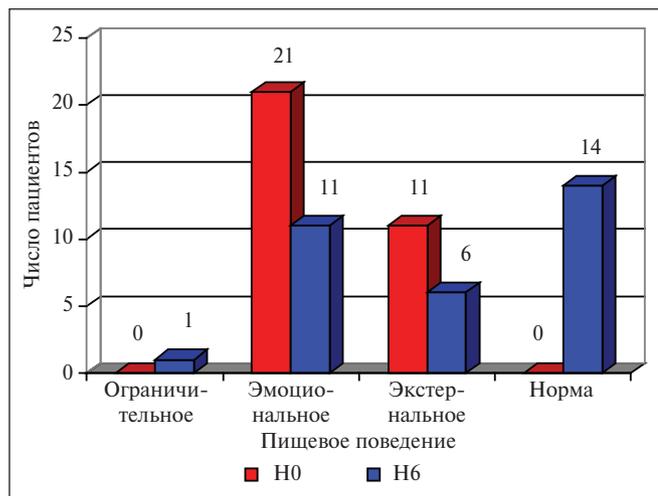


Рис. 2. Динамика числа пациентов с различными видами пищевого поведения в начале (Н0) и в конце (Н6) исследования в группе с депрессиями с гиперфагическими РПП (n=32)

Рис. 3. Динамика числа пациентов с различными видами пищевого поведения в начале (Н0) и в конце (Н6) исследования в группе с депрессиями с гипо- и афагическими РПП (n=31)

ние» – у 13 (40,6%) пациентов. По шкале CGI-S на момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,2) снизился до уровня ≤ 2 у 27 (84,4%) больных. В группе пациентов с депрессией с гипо- и афагическими РПП «существенное улучшение» по шкале CGI-I отмечено у 11 (35,5%), «выраженное улучшение» – у 13 (29%) пациентов. По шкале CGI-S на момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (4,2) снизился до уровня ≤ 2 у 16 (51,6%) больных.

При анализе психометрической оценки выраженности РПП на фоне лечения агомелатином в обеих группах отмечена положительная динамика (табл. 2–5). Однако наибольший эффект к концу периода исследования достигнут при терапии депрессий с гиперфагическим вариантом РПП (рис. 2, 3).

В частности, у пациентов с гиперфагическими РПП к концу исследования достоверно уменьшалась выраженность таких показателей, как чрезмерное беспокойство о массе тела и систематические попытки похудеть («стремление к худобе»); тенденция к развитию эпизодов переедания («булимия»); неудовлетворенность объемами отдельных частей тела, наличие чувства одиночества, отсутствие ощущения безопасности и неспособность контролировать собственную жизнь («неэффективность») и чувство отстраненности от контактов с окружающими («недоверие в межличностных отношениях»; см. табл. 2). В то же время у пациентов с гипо- и афагическими РПП наряду с нивелированием неудовлетворенности размерами частей тела, отсутствия ощущения безопасности, неспособности контролировать свою жизнь и отстраненности от контактов с окружающими отмечалось достоверное уменьшение дефицита уверенности в отношении распознавания чувства голода и насыщения («интероцептивная некомпетентность»), что клинически реализовалось восстановлением нормального уровня аппетита (см. табл. 3).

Больных с депрессией с гиперфагическими РПП в начале лечения характеризовали бесконтрольное потребление пищи без наличия внутренних ограничений, присущее «эмоциональному» (65,6%; n=21) или «экстернальному»

(34,4%; n=11) пищевому поведению (см. табл. 4). На фоне лекарственной терапии отмечалось достоверное снижение числа наблюдений патологических форм пищевого поведения (см. рис. 2).

Пациентов с депрессией, в клинической картине которой преобладали гипо- и афагические РПП, в начале лечения характеризовало ограничительное пищевое поведение (83,9%; n=26) с постепенной динамикой на фоне терапии к нормализации приема пищи и тенденции к нарастанию экстернального пищевого поведения (см. рис. 3, табл. 5).

Установлен благоприятный профиль безопасности агомелатина в изученной выборке.

ИМТ в ходе исследования у пациентов с различными видами РПП имел тенденцию к нормализации (рис. 4).

Нежелательные явления (НЯ) на фоне приема агомелатина (табл. 6) отмечались у 14 (22,2%) пациентов обеих групп вне зависимости от типов РПП преимущественно в течение первых 2 нед терапии, носили невыраженный характер и не потребовали отмены терапии. В дальнейшем неблагоприятных побочных эффектов препарата не отмечалось.

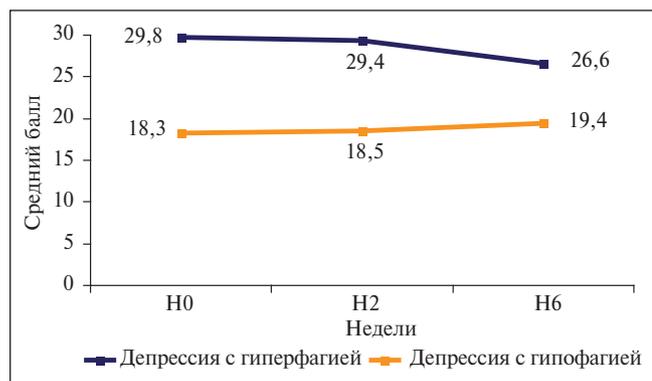


Рис. 4. Динамика ИМТ в течение 6 нед терапии агомелатином у пациентов двух групп

Таблица 6. *НЯ в исследованной выборке, число пациентов*

НЯ	Депрессии с гиперфагическими РПП (n=32)	Депрессии с гипо-афагическими РПП (n=31)
Трудности засыпания	3	2
Головокружение	2	2
Головная боль	1	3
Тошнота	1	2
Всего...	7	9

Обсуждение. В результате проведенного исследования получены достоверные доказательства эффективности агомелатина (вальдоксана) при терапии депрессий, протекающих с различными вариантами РПП, как в структуре депрессивного симптомокомплекса, так и коморбидных и предшествующих ему [30–35].

В целом, высокий показатель числа респондеров и достижение почти у трети больных ремиссии указывает на оправданность и необходимость продолжения выбранного лечения у остальных пациентов.

Терапевтический эффект препарата реализуется быстро. Статистически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с нормализацией пищевого поведения, регистрируется уже с 14-го дня терапии.

Помимо собственно тимолептического эффекта, реализующегося нивелированием астении, апатии, ангедонии, тоски и тревожно-ипохондрической симптоматики, агомелатин обеспечивает уменьшение выраженности РПП. При этом эффективность препарата не зависит от

клинической картины ведущего гипотимического синдрома, вариантов РПП и длительности актуальной депрессии. Однако выраженный эффект к концу периода исследования достигнут при терапии депрессий с гиперфагическим вариантом РПП. Кроме того, при назначении монотерапии агомелатином у части пациентов с диагностированными депрессиями с РПП отмечалось «расщепление» психопатологической симптоматики. Большой терапевтический эффект регистрировался у пациентов обеих групп с РПП, манифестирующими в структуре депрессивного симптомокомплекса, в то время как меньший эффект – при РПП, предшествовавших и коморбидных депрессии. Тем не менее у всех пациентов величина эффекта достигала статистически значимой ($p < 0,001$) разницы к моменту завершающей оценки. Таким образом, назначение антидепрессивной терапии позволяло не только добиться уменьшения выраженности аффективной симптоматики и РПП, но и дифференцировать последние как являющиеся частью депрессивного симптомокомплекса или коморбидные и предшествовавшие ему.

Агомелатин обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности и обеспечивает высокий уровень комплаентности пациентов. Выбывших преждевременно из исследования не было. ИМТ на фоне 6-недельной терапии препаратом у пациентов с различными вариантами РПП имеет тенденцию к нормализации. НЯ на фоне приема агомелатина носят транзиторный (в течение первых 2 нед приема) и невыраженный характер и не требуют отмены терапии.

Заключение. Таким образом, агомелатин (вальдоксан) является эффективным и относительно безопасным препаратом, который может быть рекомендован для лечения депрессий, коморбидных РПП, в терапевтических дозировках, курсом не менее 6 нед.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мазаева НА. Нервная анорексия: обзор зарубежных публикаций. Часть 1. Диагностические критерии, этиология, патогенез. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019;21(3):9-16. [Mazaeva NA. Anorexia nervosa: review of the foreign publications. Part 1. Diagnostic criteria, epidemiology, pathogenesis. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019;21(3):9-16 (In Russ.).]
- Мазаева НА. Нервная анорексия: обзор зарубежных публикаций. Часть 2. Клинико-биологические соотношения, прогноз и ведение больных. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019;21(4):4-12. [Mazaeva NA. Anorexia nervosa: review of the foreign publications. Part 2. Clinico-biological correlations, prognosis and management. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019;21(4):4-12 (In Russ.).]
- Beilharz F, Phillipou A, Castle D, et al. Dysmorphic concern in anorexia nervosa: implications for recovery. *Psychiatry Res*. 2019;273:657-61. doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.102
- Calugi S, El Ghoch M, Conti M, Grave RD. Depression and treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2014;218(1-2):195-200. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.024
- Moskowitz L, Weiselberg E. Anorexia nervosa/Atypical anorexia nervosa. *Curr Probl Pediatr Adolescent Health Care*. 2017;47(4):70-84. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.003
- Zerwas S, Lund BC, Von Holle A, et al. Factors associated with recovery from anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2013;47:972-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.02.011
- Lamerz A, Kuepper-Nybelen J, Bruning N, et al. Prevalence of obesity, binge eating, and night eating in a cross-sectional field survey of 6-year-old children and their parents in a German urban population. *J Child Psychol Psychiatr*. 2005;46:385-93. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00363.x
- Lundgren JD, Allison KC, O'Reardon JP, et al. Prevalence of the Night Eating Syndrome in a Psychiatric Population. *Am J Psychiatr*. 2006;163:156-8. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.156
- Rand CS, Macgregor AM, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. *Int J Eat Dis*. 1997;22:65-9. doi: 10.1002/(sici)1098-108x(199707)22:1<65::aid-eat8>3.3.co;2-e
- Смулевич АБ, Колоуцкая ЕВ, Гушанская ЕВ, Медведев ВЭ. К проблеме субсиндромального сезонного аффективного расстройства. Психиатрия. 2003;1(1):24-8. [Smulevich AB, Kolyutskaya EV, Gushanskaya EV, Medvedev VE. On the problem of subsyndromal seasonal affective disorder. *Psikhiatriya*. 2003;1(1):24-8 (In Russ.).]
- Ханнанова АН, Быков ЮВ, Беккер ПА. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (обзор литературы). В мире научных открытий. 2017;9(1):131-49. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149

- [Hannanova AN, Bykov YuV, Bekker RA. Melatonin: perspectives in therapy of different psychiatric disorders (a literature review). *V mire nauchnykh otkrytii*. 2017;9(1):131-49. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149 (In Russ.)].
12. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev VE, Retyunskii KYu, Ovchinnikov AA, et al. Differences in the assessment of the severity of depression by doctors and patients in the course of combined therapy with agomelatine (multicenter study «EMOTION»). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
13. Медведев ВЭ, Тер-Израелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYu, Frolova VI, et al. Experience of using Valdoxan in depression with cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(2):77-80. doi: 10.17116/jnevro20181182177-80 (In Russ.)].
14. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Епифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Epifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy of mental disorders in patients with cardiovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(9):30-7 (In Russ.)].
15. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Израелян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;(10):43-6. doi: 10.17116/jnevro201611610143-46 [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYu, Medvedev VE. Efficiency and tolerability of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of endogenous depression in a day hospital. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(10):43-6. doi: 10.17116/jnevro201611610143-46 (In Russ.)].
16. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disorders: results of the National Multicenter Observational Study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1141-51. doi: 10.2147/ndt.s129793
17. Medvedev VE. Use of valdoxan (Agomelatine) in the combined treatment of moderate and severe nonpsychotic depression. *Neurosci Behav Physiol*. 2013;43(7):878-82. doi: 10.1007/s11055-013-9822-0
18. Medvedev VE, Retyunskii KY, Ovchinnikov AA, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48(3):367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x
19. Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Intern J Eating Disord*. 1983;2:15-34. doi: 10.1002/1098-108x(198321)2:2<15::aid-eat2260020203>3.0.co;2-6
20. Ильчик ОА, Сивуха СВ, Скугаревский ОА, Суихи С. Русскоязычная адаптация методики «Шкала оценки пищевого поведения». *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2011;(1):39-50. [Il'chik OA, Sivukha SV, Skugarevskii OA, Suikhi S. Russian-language adaptation of the «Eating behavior assessment scale» methodology. *Psikiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. 2011;(1):39-50 (In Russ.)].
21. Скугаревский ОА, Копытов АВ, Скугаревская ММ и др. Метод донозологической диагностики дезадаптивного пищевого поведения (инструкция по применению). Минск; 2014. 9 с. [Skugarevskii OA, Kopytov AV, Skugarevskaya MM, et al. *Metod do-nozologicheskoi diagnostiki dezadaptivnogo pishchevogo povedeniya (in-struktsiya po primeneniyu)* [Method of pre-nosological diagnosis of maladaptive eating behavior (instructions for use)]. Minsk; 2014. 9 p. (In Russ.)].
22. Van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5:295-315. doi: 10.1002/1098-108x(198602)5:2<295::aid-eat2260050209>3.0.co;2-t
23. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):49-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 [Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;(8):1:49-55. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 (In Russ.)].
24. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Мартынов СЕ, Виссарионов ВА. Дисморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017;(2):48-55. [Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, Vissarionov VA. Dysmorphic disorder in the structure of mental disorders in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;(2):48-55 (In Russ.)].
25. Сидоренко ВН, Аринчина НГ, Дунай ВИ. Особенности пищевого поведения и репродуктивные установки у современной молодежи. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014;(5):47-53. [Sidorenko VN, Arinchina NG, Dunai VI. Features of nutritional behavior and reproductive attitudes in modern youth. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2014;(5):47-53 (In Russ.)].
26. Striegel-Moore RH, Franko DL, Garcia J. The validity and clinical utility of night eating syndrome. *Int J Eat Disord*. 2009;42:720-38. doi: 10.1002/eat.20721
27. Cleator J, Abbott J, Judd P, et al. Night eating syndrome: implications for severe obesity. *Nutr Diabet*. 2012;2:44. doi: 10.1038/nutd.2012.16
28. Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *J Biol Rhythms*. 2009;24:85-94. doi: 10.1177/0748730408328914
29. Rogers NL, Dinges DF, Allison KC, et al. Assessment of sleep in women with night eating syndrome. *Sleep*. 2006;29:814-9. doi: 10.1093/sleep/29.6.814
30. Zwaan M, Burgard MA, Schenk CH, Mitchell JE. Night time eating: a review of the literature. *Eur Eat Dis Rev*. 2003;11:7-24. doi: 10.1002/erv.501
31. Махортова ИС, Цыганков БД, Ширяев ОЮ. Коррекция синдрома ночной еды у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;(3):36-9. [Makhortova IS, Tsygankov BD, Shiryayev OYu. Correction of night meal syndrome in patients with anxiety-depressive disorders. *Psikhicheskoe rasstroistva v obshchei meditsine*. 2013;(3):36-9 (In Russ.)].
32. Махортова ИС, Ширяев ОЮ, Цыганков БД. Сравнительный анализ динамики когнитивных показателей и индекса массы тела у пациентов с депрессией и расстройствами пищевого поведения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;(4):28-31. [Makhortova IS, Shiryayev OYu, Tsygankov BD. Comparative analysis of the dynamics of cognitive indicators and body mass index in patients with depression and eating disorders. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;(4):28-31 (In Russ.)].
33. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 [Medvedev VE. Effectiveness and tolerance of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro201811811109 (In Russ.)].

34. Медведев ВЭ. Терапия непсихотических депрессий в рамках инволюционной истерии (опыт применения вальдоксана). Психиатрия и психофармакотерапия. 2011;13(4):14-8.

[Medvedev VE. Therapy of non-psychotic depressions within the framework of involutional hysteria (experience with Valdoxan).

Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2011;13(4):14-8 (In Russ.)].

35. Медведев ВЭ. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня.

Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова. 2012;(5, вып. 1): 37-40.

[Medvedev VE. The use of Valdoxan (agomelatine) in the combined therapy of moderate and severe depressions of a non-psychotic level.

Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;(5, Pt. 1):37-40 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2020/25.07.2020/1.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ООО «Сервье». 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.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Servier. 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.

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

Фролова В.И. <https://orcid.org/0000-0003-2261-3812>

Гушанская Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9866-9746>

Фофанова Ю.С. <https://orcid.org/0000-0002-2451-6154>

Мартынов С.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6790-8900>

Зуйкова Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7192-7095>

Бурно А.М. <https://orcid.org/0000-0001-6493-2227>

Некрасова С.В. <https://orcid.org/0000-0001-7730-1563>

Сальнищев И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8623-8455>

Основные клинико-диагностические характеристики пациентов с болью в нижней части спины и патологией крестцово-подвздошных суставов (результаты исследования ИОЛАНТА-II)

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара
Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Цель исследования — изучение клинико-диагностических характеристик пациентов с болью в нижней части спины (БНЧС) и наличием патологии крестцово-подвздошных суставов (КПС).

Пациенты и методы. Дизайн исследования предусматривал три визита (V_1 — включение, V_2 — через 7 дней, V_3 — через 3 мес), после периода скрининга в исследование включено 259 больных в возрасте 65,5 [62,5; 69,5] года, из них женщин — 165 (63,7%). При V_1 по результатам магнитно-резонансной томографии пациенты разделены на две группы: пациенты 1-й группы ($n=157$) — без подтвержденной патологии КПС, пациенты 2-й группы ($n=102$) — с подтвержденной патологией КПС. Во время всех визитов проводили общеклинический, неврологический осмотр, оценку выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли в миллиметрах, оценку невропатического компонента боли по опроснику DN4 с определением показателей крови: трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, β -CrossLaps, показателя формирования костного матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) и определением в моче уровня дезоксиридинолина.

Результаты и обсуждение. Болевой анамнез был статистически значимо ($p<0,001$) более продолжительным у пациентов 2-й группы с более высоким уровнем боли по ВАШ во время всех визитов. По данным анализа ANOVA, у пациентов 2-й группы отмечены статистически значимо более высокие показатели ТФР $\beta 1$, ИЛ 1β , ИЛ6 и маркеров костной резорбции в сравнении с пациентами 1-й группы, что предполагает взаимосвязь болевого синдрома с наличием воспалительно-резорбтивного процесса у пациентов с патологией КПС.

Заключение. Отмечена высокая (39,4%) распространенность патологии КПС у пациентов старше 60 лет с БНЧС. За период наблюдения отмечено снижение маркеров костной резорбции и цитокинов, однако в группе пациентов с патологией КПС динамика была менее выраженной, со статистически значимыми различиями по всем показателям при сравнении с группой пациентов без патологии КПС. Целесообразно рассмотреть вопрос диагностического алгоритма при обращении больного старше 60 лет с БНЧС с обязательным исследованием КПС. Лечебную тактику, включая медикаментозные методы коррекции, следует обсуждать на основании полученных данных.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; крестцово-подвздошный сустав; цитокины; резорбция костной ткани; воспаление.

Контакты: Ирина Александровна Золотовская; zolotovskay@list.ru

Для ссылки: Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Основные клинико-диагностические характеристики пациентов с болью в нижней части спины и патологией крестцово-подвздошных суставов (результаты исследования ИОЛАНТА-II). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-57-64

The main clinical and diagnostic characteristics of patients with low back pain and sacroiliac joint diseases (results of the IOLANTA-II study)

Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L.

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara
89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia

Objective: to investigate the clinical and diagnostic characteristics of patients with low back pain in the presence of sacroiliac joint (SIJ) disease.

Patients and methods. The investigation design involved three visits: V_1 (inclusion); V_2 (after 7 days), and V_3 (after 3 months); after the screening period, the investigation enrolled 259 patients aged 65.5 [62.5; 69.5] years; of them there were 165 (63.7%) women. At V_1 , according to magnetic resonance imaging findings, the patients were divided into two groups: 1) 157 patients without confirmed SIJ disease; 2) 102 patients with confirmed SIJ disease. During all visits, the investigators made general clinical and neurological examinations and assessed the intensity of pain syndrome according to a visual analogue scale (VAS) for pain in millimeters, a neuropathic pain component according to the DN4 questionnaire, by determining the blood parameters: transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleukin- 1β (IL- 1β), IL-6, Beta-Crosslaps, the indicator of bone matrix formation procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) and by estimating the urinary level of deoxypyridinoline.

Results and discussion. At all visits, Group 2 patients with higher VAS pain scores had a pain history that was statistically significantly longer ($p<0.001$). The ANOVA analysis showed that the patients in Group 2 had statistically significantly higher values of TGF- $\beta 1$, IL- 1β , IL-6, and bone resorption markers than those in Group 1, which suggests the relationship between pain syndrome and the presence of an inflammatory-resorptive process in patients with SIJ disease.

Conclusion. A high (39.4%) prevalence of SIJ disease was noted in patients over 60 years of age with low back pain. During the follow-up period, there was a decrease in bone resorption markers and cytokines; however, the SIJ disease group showed less pronounced changes with sta-

Все МРТ-исследования проводились на аппарате мощностью 1,5 Тл (Siemens, Германия) с фазированной 8-элементной катушкой. Исследование выполнено стандартно вдоль длинной оси крестца и перпендикулярно телу S_{II} в T1-, T2- и STIR-режимах. Также получены сагиттальные изображения поясничного отдела позвоночника. Оценивали следующие параметры: сужение суставной щели, субхондральный склероз, субхондральные кисты, остеофиты, наличие отека костного мозга, локализованный субхондральный склероз (преимущественно на подвздошной стороне), наличие данных об отеке костного мозга, степень вовлечения субхондральной кости. Признаками неспецифического повреждения позвоночника считали снижение сигнала от межпозвоночных дисков, сужение дискового пространства при грыже межпозвоночного диска. С целью исключения активного воспалительного процесса было использовано несколько стандартных МР-режимов: T1-взвешенное изображение (ВИ) без подавления или с подавлением сигнала от жировой ткани (FS), усиленный режим с введением контрастного агента; STIR-режим – разновидность режима T2-градиент с подавлением сигнала от жировой ткани. Диагностическими критериями сакроилиита считали наличие нескольких зон гиперинтенсивного сигнала на одном срезе или одной зоны гиперинтенсивного сигнала на двух и более последовательных срезах. Поскольку в режиме STIR сложно дифференцировать синовит и физиологическое наличие суставной жидкости, с целью диагностики синовита был использован режим T1-FS-постконтраст. Критериями дегенеративно-дистрофического повреждения КПС считали наличие очагов отека костного мозга слабой интенсивности, локализованного вдоль суставной щели, признаки неравномерного сужения суставных щелей, краевого остеофитоза, субхондрального склероза. В качестве критериев, подтверждающих наличие повышения резорбтивных процессов кости, использовали наличие «стресс-переломов».

По результатам МРТ выделены две группы: пациенты 1-й группы (n=157) – без подтвержденной патологии КПС, пациенты 2-й группы (n=102) – с подтвержденной патологией КПС: дегенерация, описанная в критериях как двусторонний остеоартрит (ОА) КПС, жировая инфильтрация, отек костного мозга, субхондральный склероз, «стресс-перелом». Пациентам обеих групп назначено лечение, включая нестероидные противовоспалительные препараты (7 сут) и комплекс упражнений лечебной физкультуры.

Второй визит (V₂) проведен через 7 дней, третий визит (V₃) – через 3 мес.

Всем пациентам в течение V₁–V₃ проведены: общеклинический, неврологический осмотр, оценка выраженности болевого синдрома по ВАШ боли в сантиметрах, оценка невропатического компонента боли по опроснику DN4. В обеих группах проводили лабораторные исследования: определение содержания в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β1 (ТФРβ1), интерлейкина 1β (ИЛ1β) и ИЛ6 методом иммуноферментного анализа. Определение в сыворотке крови показателя β-CrossLaps (образовавшийся в результате деградации коллагена I типа C-терминальный белковый фрагмент, являющийся маркером резорбции костной ткани) проводили строго натощак с предварительным периодом голодания до 7 ч; за референсные принимали значения <0,955 нг/мл для женщин в возрасте от 50 до 70 лет включительно и <0,705 нг/мл для мужчин в возрасте от 50 до

70 лет включительно. Показатель формирования костного матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, за референсные значения принимали 15–75 нг/мл для женщин в возрасте от 50 до 70 лет и 15–80 нг/мл для мужчин в возрасте от 50 до 70 лет. Выявление в моче уровня дезоксипиридинолина (ДПИД) проводили с помощью метода твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа. С целью устранения влияния вариаций мочеобразования результаты сопоставлялись с концентрацией креатинина в моче. Единицы измерения – нмоль ДПИД / моль креатинина. За референсные значения для женщин в возрасте от 50 до 70 лет принимали результаты от 3,0 до 7,5 нмоль ДПИД / моль креатинина, а для мужчин – от 2,3 до 5,5 нмоль ДПИД / моль креатинина.

В обеих группах проведен тест Патрика, или тест FABER (Flexion, ABduction, and External Rotation – флексия, абдукция, наружная ротация), направленный на выявление патологии тазобедренного сустава или КПС [7]. В условиях амбулаторной клинической практики тест прост в исполнении, он проводится следующим образом: пациенту, лежащему на спине, врач поднимает бедро, сгибает ногу в колене до 90° и ротирует бедро наружу. При возникновении боли над контралатеральным КПС тест считается положительным и указывает на патологию КПС. В случае возникновения боли в паху на ипсилатеральной стороне он считается положительным в отношении патологии тазобедренного сустава.

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows, v. 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили – Me [25-й; 75-й перцентили]. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при p<0,05. Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии с требованиями CONSORT Group (1996).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Результаты. Основные клинические и анамнестические характеристики пациентов, в сравнении между группами на момент включения, представлены в табл. 1. При сравнении групп пациентов отмечены гендерно-демографические особенности, а именно: во 2-й группе пациенты были статистически достоверно старше (p=0,002), а также имело место преобладание лиц женского пола. Следует отметить, что все больные, включенные в исследование, имели сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую ишемию головного мозга / дисциркуляторную энцефалопатию (ХИМ/ДЭП), хронического гастрита, язвенной болезни желудка. Предста-

вленные нозологии в целом отражают соматический статус лиц старшей возрастной группы. По каждому из имеющихся заболеваний на амбулаторном этапе терапевтом и/или профильным специалистом проводилось лечение с использованием лекарственных средств в соответствии с имеющимися протоколами и клиническими рекомендациями. По результатам проведенного анализа на момент включения в исследование нами отмечено, что каждый больной в режиме постоянной терапии принимал $5,8 \pm 1,2$ препарата.

Болевой анамнез был статистически значимо ($p < 0,001$) более продолжительным у пациентов 2-й группы. По результатам физикального обследования установлено, что у пациентов в обеих группах имело место наличие выраженных болевых ощущений при пальпации мышц паравerteбрально на уровне L₁–S₁ позвонков, с выраженной латерализацией у пациентов 2-й группы. У всех пациентов 2-й группы пальпаторно отмечены болевые ощущения и триг-

герные точки непосредственно над КПС, а также асимметрия при измерении длины нижних конечностей. В обеих группах при тестировании мышечной силы ее снижения не выявлено; изменений в рефлекторной сфере не отмечено.

Положительный тест Патрика в отношении наличия боли контралатерально ротируемой нижней конечности в нашем исследовании установлен у 58 (56,9%) пациентов 2-й группы; в 1-й группе у всех больных этот тест был отрицательным.

В табл. 2 представлена динамика болевого синдрома у пациентов обеих групп в сравнении во время всех визитов исследования. Следует отметить, что на момент включения и при последующих визитах уровень боли по ВАШ у пациентов 2-й группы был статистически значимо выше, чем в 1-й группе. Более того, именно у пациентов с подтвержденной патологией КПС чаще встречался невропатический компонент боли.

На первом этапе исследования нами было установлено, что при МРТ-исследовании в 39,4% случаев у пациентов старше 60 лет с БНЧС имели место те или иные изменения в КПС. Полученные результаты были интерпретированы нами как повреждения неспецифического характера, в большей степени являющиеся отражением возрастных дегенеративно-дистрофических процессов. Обращает на себя внимание высокая частота (13,5%) выявленных «стресс-переломов». В клинической практике данному термину уделяется недостаточное внимание, при том что именно «стресс-переломы» характеризуются как «усталостные» переломы, т. е. это повреждения, возникающие как результат деформации костной ткани в связи с изменениями ее трабекул и процессом ремоделирования. Данный механизм крайне важен для понимания стойкого болевого синдрома у определенной категории пациентов. Более того, с полученными данными по исследованию маркеров костной резорбции и цитокинов во время всех визитов исследования во взаимосвязи с характером изменений на МРТ можно выделять и обсуждать отдельный фенотип пациента с БНЧС, а именно – с повреждением КПС и высоким уровнем процессов костной резорбции.

Результаты исследования маркеров костной резорбции и цитокинового профиля при сравнении пациентов двух групп за период V₁–V₃ представлены в табл. 3 и на рис. 2–7.

По данным проведенного дисперсионного анализа ANOVA, у пациентов 2-й группы отмечены статистически значимо более высокие показатели ТФРβ1, ИЛ1β, ИЛ6 по сравнению с аналогичными параметрами ци-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов пожилого возраста с БНЧС

Показатели	Патология КПС		P
	нет (n=157)	есть (n=102)	
Возраст, годы, M±SD	66,24±3,77	67,85±4,15	0,002
Мужской пол, n (%)	64 (40,8)	30 (29,4)	0,039
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,22±4,61	28,64±3,99	0,140
Общий ХС, ммоль/л, M±SD	5,2±2,38	5,8±1,89	0,563
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,2±1,33	5,4±1,02	0,095
САД, мм рт. ст., M±SD	138,88±11,23	138,99±14,06	0,547
ДАД, мм рт. ст., M±SD	83,06±7,08	83,29±6,92	0,892
Анамнез:			
длительность БНЧС, годы, M±SD	7,69±3,39	15,44±3,84	<0,001
ХСН, n (%)	36 (22,9)	23 (22,6)	0,937
АГ, n (%)	146 (91,1)	95 (93,1)	0,646
СД, n (%)	37 (23,6)	16 (15,7)	0,048
ХБП, n (%)	25 (15,9)	17 (16,7)	0,865
ИБС, n (%)	56 (35,7)	23 (22,6)	0,028
хронический гастрит, n (%)	37 (23,6)	23 (22,6)	0,881
язвенная болезнь желудка, n (%)	23 (14,7)	10 (9,8)	0,240
ХИМ/ДЭП, n (%)	115 (73,3)	76 (74,5)	0,886

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. p – значимость различий в показателях между пациентами в исследуемых группах (здесь и в табл. 2, 3).

Таблица 2. Динамика болевого синдрома во время V₁–V₃

Показатели	Патология КПС		P
	нет (n=157)	есть (n=102)	
Опросник DN4, баллы:			
V ₁	2,25±2,03	2,84±2,06	0,022
V ₂	1,17±1,24	1,98±1,69	<0,001
V ₃	0,64±0,82	1,28±1,23	<0,001
Уровень боли по ВАШ, мм:			
V ₁	51,81±8,14	57,45±9,43	0,017
V ₂	15,68±8,71	29,52±8,47	<0,001
V ₃	5,17±2,96	15,95±4,53	<0,001

Таблица 3. Показатели резорбтивно-цитокинового профиля во время V_1 – V_3

Показатели	Патология КПС		p
	нет (n=157)	есть (n=102)	
β-CrossLaps, нг/мл:			
V_1	0,75±0,21	1,05±0,24	<0,001
V_2	0,68±0,22	0,99±0,22	<0,001
V_3	0,62±0,25	0,96±0,23	<0,001
PINP, нг/мл:			
V_1	64,68±13,26	85,43±11,93	<0,001
V_2	62,75±12,28	83,78±12,20	<0,001
V_3	59,71±12,46	83,88±11,91	<0,001
ДПИД, нмоль ДПИД / моль креатинина:			
V_1	11,46±1,18	11,76±1,69	0,190
V_2	11,05±1,28	11,03±1,60	0,588
V_3	10,24±1,26	11,15±1,43	<0,001
ТФРβ1, пг/мл:			
V_1	17,25±3,71	23,84±3,98	<0,001
V_2	13,45±3,71	19,56±3,54	<0,001
V_3	10,51±3,02	16,24±3,08	<0,001
ИЛ1β, пг/мл:			
V_1	9,31±2,88	14,72±3,57	<0,001
V_2	7,29±2,60	12,40±3,60	<0,001
V_3	6,08±2,50	11,18±3,33	<0,001
ИЛ6, пг/мл:			
V_1	13,42±4,43	19,92±3,65	<0,001
V_2	10,21±4,14	16,78±3,56	<0,001
V_3	8,94±3,83	15,71±3,30	<0,001

токинового статуса у пациентов без признаков патологии КПС на протяжении всего периода наблюдения. Однако следует отметить, что повышенный уровень указанных маркеров отмечен и у пациентов 1-й группы, что послужило свидетельством наличия воспалительного процесса у всей

когорты больных, но более активного характера – у лиц, имевших критерии патологии КПС.

Обсуждение. Данное исследование явилось пилотным в отношении изучения патологии КПС и резорбтивно-цитокинового профиля у пациентов старше 60 лет с БНЧС. При подготовке данного материала нами проведен анализ имеющихся исследований и доказательных материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, eLibrary, который выявил отсутствие подобных работ.

КПС являются потенциальным источником БНЧС. Имеющиеся данные, касающиеся диагностики и лечения дисфункции КПС, противоречивы, однако информация, представленная в клинических исследованиях, свидетельствует о существенном снижении качества жизни таких пациентов [8]. Анатомически КПС имеет сложное строение, включающее сам сустав и мышечно-связочный аппарат (в том числе крестцово-подвздошная мышца, ягодичная мышца, широчайшая мышца спины, глубокие передние, задние и межкостные связки). Основное движение в суставе происходит в виде вращения по поперечной оси [9, 10]. Иннервация КПС осуществляется в основном вентральными ветвями пояснично-крестцового сплетения и верхнего ягодичного нерва, а также ноцицептивными окончаниями в капсуле, связках и субхондральной кости, тем самым предопределяя множественность субстратов возникновения болевого стимула [11, 12].

Полученные нами результаты коррелируют с данными исследования J.N. Sembrano и D.W. Polly [13], где было показано, что 44,9% пациентов с жалобами на боль в спине имели патологию позвоночника, остальные – или патологию КПС, или поражение КПС в сочетании с патологией тазобедренного сустава. Диагноз дисфункции/патологии КПС в клинической практике может вызывать затруднение в отсутствие четких клинических и визуализационных критериев у врача [14]. Однако врачи должны полагаться на анамнез, длительность и характер болевого синдрома, использование дополнительных методов исследования, вклю-

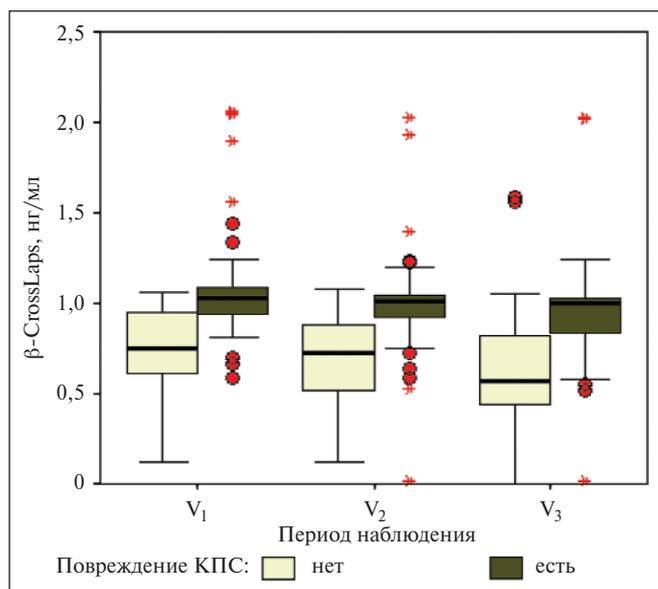


Рис. 2. Динамика показателя β -CrossLaps у пациентов 1-й и 2-й групп в период V_1 – V_3

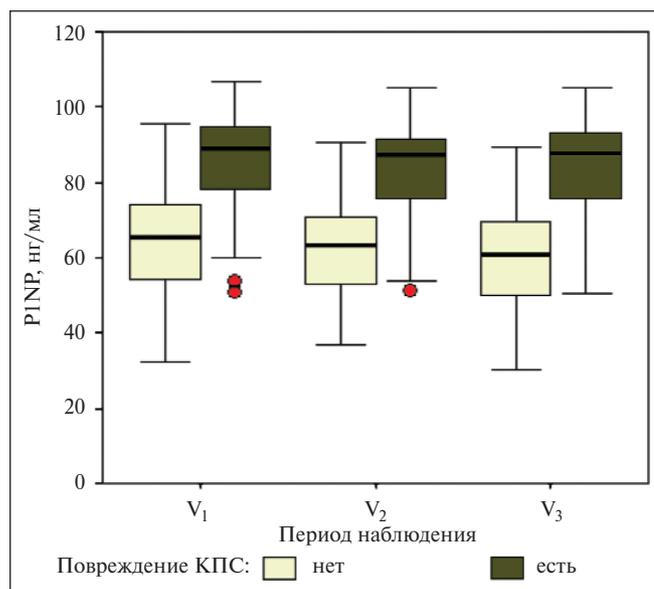


Рис. 3. Динамика показателя PINP у пациентов 1-й и 2-й групп в период V_1 – V_3

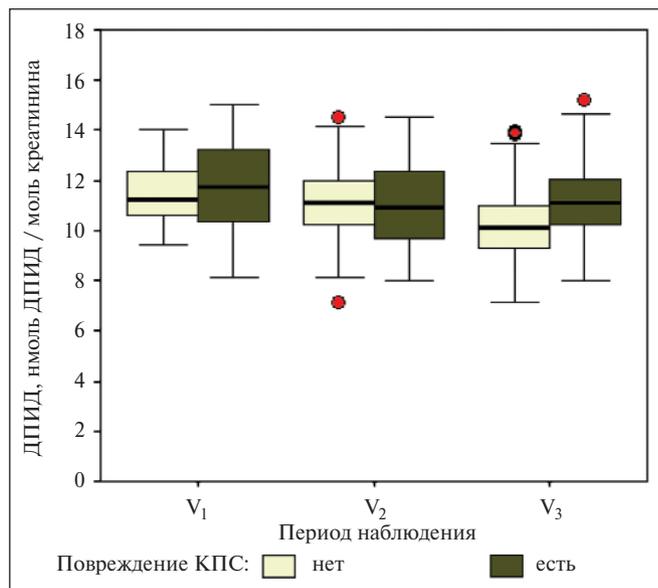


Рис. 4. Динамика показателя ДПИД у пациентов 1-й и 2-й групп в период V₁–V₃

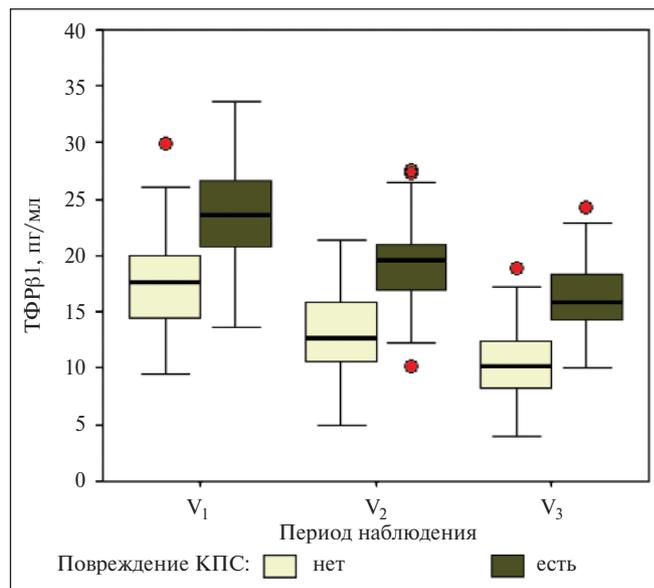


Рис. 5. Динамика показателя TFRβ1 у пациентов 1-й и 2-й групп в период V₁–V₃

чая функциональные пробы. Следует помнить, что анатомически КПС имеет сложное строение, покрыт гиалиновым хрящом и основной его функцией является вертикальная стабилизация тела и перенос тяжести верхней части туловища на нижние конечности [15].

В нашем исследовании показано, что у пациентов с БНЧС анатомическим субстратом боли является в том числе патология КПС, а также установлено, что у группы пациентов с дисфункцией КПС регистрируются худшие показатели маркеров костной резорбции и цитокинов. При изучении литературы представляют интерес данные, опубликованные в 1995 г. А.С. Schwarzer и соавт. [16] по результатам исследования 43 пациентов в возрасте 32,8 [28,7;

40,9] года с медианой продолжительности боли в нижней части спины 14,0 мес. Авторы отмечают, что КПС верифицированы как основной источник симптомов у больных с хронической неспецифической болью в спине приблизительно в 30% случаев. Эти результаты во многом совпадают с нашими данными, полученными при изучении популяции пациентов старше 60 лет. Во многом у лиц старшего и пожилого возраста характер повреждения КПС обусловлен дегенеративно-дистрофическими процессами суставных поверхностей и костных структур, что связано с потерей эластичности связок, формированием энтезитов с локальным персистирующим воспалением. Важно, на наш взгляд, отметить, что возрастные изменения сопровождаются патоло-

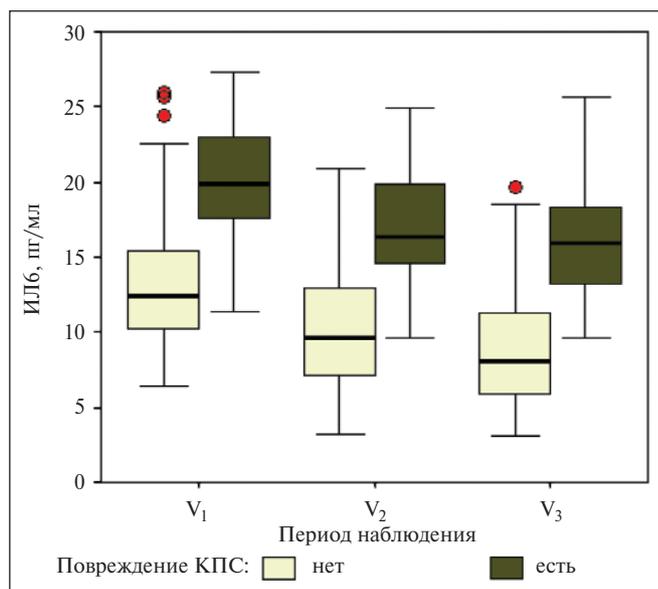


Рис. 6. Динамика показателя ИЛ6 у пациентов 1-й и 2-й групп в период V₁–V₃

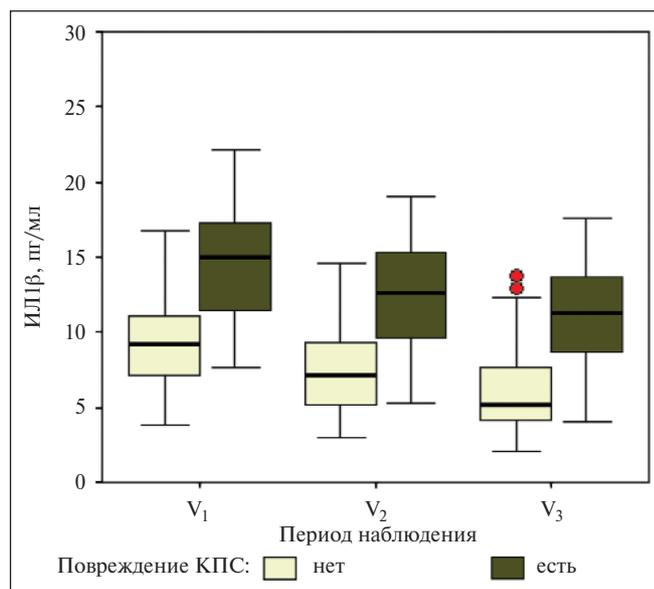


Рис. 7. Динамика показателя ИЛ1β у пациентов 1-й и 2-й групп в период V₁–V₃

гическими процессами на уровне хряща, а именно: снижением амортизирующих свойств коллагена, развитием ОА КПС и последующей его функциональной недостаточности. Выявленные в ходе исследования «стресс-переломы» при МРТ подтверждают характер активного ремоделирования костной ткани. Процесс ремоделирования сопряжен с формированием «слабых» зон разрежения костной ткани (то, что визуализируется при МРТ и может послужить для врача дополнительным аргументом в отношении понимания активно протекающего процесса резорбции).

Одновременно протекающие процессы костной резорбции, подтвержденные в нашем исследовании изучаемыми маркерами с высоким уровнем цитокинов, позволяют обсуждать механизмы дегенерации хрящевой ткани и ремоделирования субхондральной кости у пациентов с БНЧС и патологией КПС. Выявлено, что у пациентов обеих групп уровень цитокинов превышал референсные значения, однако у больных с патологией КПС он был статистически значимо выше. Известно, что высокая активность цитокинов способствует прогрессированию резорбтивных процессов костной ткани. Безусловно, полученные нами результаты по снижению степени активности изучаемых маркеров явились отражением в том числе медикаментозной коррекции, включая нестероидные противовоспалительные препараты и хондропротекторы. Однако результаты в группе пациентов с патологией КПС были значительно скромнее не только объективно, но и по оценке субъективных данных в виде меньшей степени выраженности снижения болевого синдрома. В связи с этим представляется необходимым проведение более углубленных исследований пациентов с БНЧС с изучением ее выраженности во взаимосвязи со степенью изменений КПС и активностью маркеров воспаления и костной резорбции с целью совершенствования медикаментозных стратегий.

Ранее нами был предложен к обсуждению дегенеративно-дистрофический фенотип пациента с БНЧС; в данной статье акцент сделан на группу пациентов с патологией КПС. Полученные нами данные свидетельствуют о выраженных процессах костной резорбции и воспаления у изучаемой группы пациентов, что обуславливает необходимость использования лекарственных средств, способных в той или иной степени влиять на данные процессы. В опубликованном нами ранее исследовании были представлены данные в отношении антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии хондроитина сульфатом (ХС; Хондрогард®) у пациентов с неспецифической болью в спине и ОА коленного сустава в анамнезе [17]. Полученные результаты, касающиеся влияния препарата Хондрогард® на уменьшение степени костной резорбции и выраженности воспалительных реакций, представляют интерес для обсуждения возможности применения данного препарата у пациентов с болью в спине, обусловленной в том числе изменениями дегенеративно-дис-

трофического характера в КПС. В литературе представлены данные хемореактного, хемотранскриптомного, протеомного анализа, подтверждающие, что высокоочищенные, фармацевтического качества ХС и глюкозамина сульфат обладают собственными противовоспалительным, обезболивающим и антиоксидантным эффектами [18–20]. Известно, что ХС обладает также собственным обезболивающим эффектом, который коррелирует с уменьшением выраженности структурных изменений в костной и хрящевой тканях [21]. Эффективность и безопасность инъекционной формы ХС (Хондрогард®) изучались у значительного числа пациентов, препарат рекомендован для лечения пациентов с ОА коленного сустава, а также показан при межпозвонковом остеохондрозе и ОА [22–24]. Считаем, что, в рамках доказанных эффектов, накопленных экспериментальных и клинических данных, препарат Хондрогард® может быть перспективным для стартовой терапии у пациентов с БНЧС и патологией КПС с целью уменьшения резорбтивно-воспалительного процесса.

Заключение. Полученные результаты наблюдательной программы ИОЛАНТА II свидетельствуют о высокой (39,4%) распространенности патологии КПС у пациентов старше 60 лет с БНЧС.

Выявленная патология КПС обусловлена дегенеративно-дистрофическим процессом, сопровождается характерными признаками ОА, а также, в ряде наблюдений, «стресс-переломами», что свидетельствовало о наличии резорбтивных процессов в костной ткани.

На фоне наблюдения в течение 3 мес отмечено снижение уровней маркеров костной резорбции и цитокинов, однако в группе пациентов с патологией КПС динамика была менее выраженной, со статистически значимыми различиями по всем показателям при сравнении с группой пациентов без патологии КПС.

Целесообразно рассмотреть вопрос диагностического алгоритма при обращении больного старше 60 лет с БНЧС с обязательным исследованием КПС, а далее на основании полученных данных обсуждать лечебную тактику, включая медикаментозные методы коррекции.

Потенциальные ограничения. Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду изучения небольшой выборки, что не позволяет в полной мере сформулировать популяционные выводы. Нами не были использованы медикаментозные тест-блокады и радиочастотная денервация как методы, обладающие достаточно высокой специфичностью, вследствие ограничения задач исследования, а также возрастных особенностей и сопутствующей патологии пациентов, включенных в наблюдение. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как считаем необходимым дальнейшее изучение фенотипа больного старше 60 лет с неспецифической БНЧС в отношении значимости вклада в генез болевого синдрома КПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Longo UG, Loppini M, Denaro L, et al. Rating scales for low back pain. *Br Med Bull.* 2010;94:81-144. doi: 10.1093/bmb/ldp052
2. Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1688-94. doi: 10.1002/acr.22890
3. Grol-Prokopczyk H. Sociodemographic disparities in chronic pain, based on 12-year longitudinal data. *Pain.* 2017;158:313-22. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000762
4. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA, et al. Racial and socioeconomic disparities in disabling chronic pain: findings from the health and retirement study. *J Pain.* 2017;18:1459-67. doi: 10.1016/j.jpain.2017.07.005

5. Ахметов БХ, Максимов ЮН, Хайбуллина ДХ, Губеев БЭ. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина*. 2014;2(78):17-20. [Akhmetov BKh, Maksimov YuN, Khaybullina DKh, Gubeev BE. Pain in the lower back: the nuances of diagnosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;2(78):17-20 (In Russ.).]
6. Котельников ГП, Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ и др. Патология илеосакрального сочленения у пациентов пожилого возраста с болью в нижней части спины (наблюдательная программа «ИОЛАНТА»). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(3):55-64. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-55-64 [Kotel'nikov GP, Zolotovskaya IA, Davydkin IL, et al. Pathology of the ileosacral joint in elderly patients with pain in the lower back (IOLANTA observation program). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018;24(3):55-64. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-55-64 (In Russ.).]
7. Flynn T, Fritz J, Whitman J, et al. A clinical prediction rule for classifying patients with low back pain who demonstrate short-term improvement with spinal manipulation. *Spine*. 2002;27:2835-43. doi: 10.1097/01.BRS.0000035681.33747.8D2
8. Cher D, Polly D, Berven S. Sacroiliac joint pain: burden of disease. *Med Devices (Auckl)*. 2014 Apr 12;7:73-81. doi: 10.2147/MDER.S59437
9. Nagamoto Y, Iwasaki M, Sakaura H, et al. Sacroiliac joint motion in patients with degenerative lumbar spine disorders. *J Neurosurg Spine*. 2015 Aug;23(2):209-16. doi: 10.3171/2014.12.SPINE14590
10. Adhia DB, Milosavljevic S, Tumilty S, Bussey MD. Innominate movement patterns, rotation trends and range of motion in individuals with low back pain of sacroiliac joint origin. *Man Ther*. 2016 Feb;21:100-8. doi: 10.1016/j.math.2015.06.004. Epub 2015 Jun 21.
11. Szadek KM, Hoogland PV, Zuurmond WW, et al. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: an immunohistochemical study. *Clin Anat*. 2010 Mar;23(2):192-8. doi: 10.1002/ca.20908
12. Van der Wurff P. Clinical diagnostic tests for the sacroiliac joint: motion and palpation tests. *Aust J Physiother*. 2006;52(4):308. doi: 10.1016/S0004-9514(06)70017-4
13. Sembrano JN, Polly DW Jr. How often is low back pain not coming from the back? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jan 1;34(1):E27-32. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818b8882
14. Ou-Yang DC, York PJ, Kleck CJ, Patel VV. Diagnosis and management of sacroiliac joint dysfunction. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Dec 6;99(23):2027-36. doi: 10.2106/JBJS.17.00245
15. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(1):99-116. doi: 10.1586/ern.12.148
16. Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine*. 1995;20(1):31-7. doi: 10.1097/00007632-199501000-00007
17. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антиреорбитивно-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. Antireorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):65-71 (In Russ.).]
18. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Хемореактомный анализ антиромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134 (In Russ.).]
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 (In Russ.).]
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (In Russ.).]
21. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):22-7. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017
22. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *РМЖ*. 2013;32:1624-8. [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Hondrogard in patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2013;32:1624-8 (In Russ.).]
23. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;27(4):2-6. [Alekseeva LI. Update clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *RMJ*. 2019;27(4):2-6 (In Russ.).]
24. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. *Современная ревматология*. 2018;12(1):33-40. 2018;12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. doi: http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-33-40 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.05.2020/30.06.2020/5.07.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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.

Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов

Кулеш А.А.^{1,2}, Старикова Н.Л.^{1,2}, Дробаха В.Е.^{1,2}, Брохин Л.Ю.^{1,2}, Чубаров А.С.^{1,2}
¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
 Минздрава России, Пермь; ²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №4», г. Пермь
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

Впервые в отечественной литературе представлено описание трех клинических случаев синдрома транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL). Больные были молодого возраста (30–35 лет), имели симптомы, характерные для продромального периода инфекций. У всех пациентов заболевание начиналось с интенсивной головной боли, вслед за которой развивалась очаговая неврологическая симптоматика: во всех случаях отмечались афазия и гемипарестезия, в двух – спутанность сознания с психомоторным возбуждением. У всех трех больных наблюдалось спонтанное выздоровление в течение 2–3 дней. В одном из наблюдений проведено сопоставление перфузионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики HaNDL с острым нарушением мозгового кровообращения, герпетическим энцефалитом, эпилепсией и мигренью.

Ключевые слова: синдром головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом ликвора; HaNDL; перфузионная компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; электроэнцефалография.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Старикова НЛ, Дробаха ВЕ и др. Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (HaNDL): описание трех пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72

The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients

Kulesh A.A.^{1,2}, Starikova N.L.^{1,2}, Drobakha V.E.^{1,2}, Brokhin L.Yu.^{1,2}, Chubarov A.S.^{1,2}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ², Kim St., Perm 614107, Russia

Three clinical cases of the syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) are first described in Russian literature. The patients were young (aged 30–35 years), had symptoms characteristic of the prodromal period of infections. In all the patients, the disease started with intense headache, followed by focal neurological symptoms: aphasia and hemihypesthesia in all cases and confusion with psychomotor agitation in two cases. All the three patients showed spontaneous recovery within 2–3 days. Perfusion computed tomography, magnetic resonance imaging, and electroencephalography are compared in one of the cases. The differential diagnosis of HaNDL with acute cerebrovascular accident, herpetic encephalitis, epilepsy, and migraine is discussed.

Keywords: the syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL); perfusion computed tomography, magnetic resonance imaging, and electroencephalography.

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

For reference: Kulesh AA, Starikova NL, Drobakha VE, et al. The syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a description of three patients. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-65-72

Синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; Headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis, HaNDL) представляет собой редкое доброкачественное, саморазрешающееся заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами мигреноподобной головной боли в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой и/или спутанностью сознания [1, 2].

В 1981 г. J.D. Bartleson и соавт. [3] впервые описали семь пациентов с эпизодами головной боли, сопровождающейся неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в ЦСЖ. В 1995 г. на основании анализа 7 собственных и 33 описанных ранее случаев M.J. Berg и L.S. Williams [4] предложили термин «HaNDL» и его диагностические критерии, к которым отнесли: выраженную головную боль, транзиторные эпизоды неврологического дефицита (каж-

дый не более 3 дней), лимфоцитоз ЦСЖ (16–350 лейкоцитов, не менее 86% мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитов) и спонтанное выздоровление (в течение 3 мес). Дополнительными критериями явились: повышение уровня белка в ЦСЖ, повышенное давление открытия, транзиторные неэпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме, а также симптоматика, характерная для продромального периода вирусных заболеваний, или лихорадка. В 1997 г. F. Gomez-Araganda и соавт. [5] представили описание наиболее крупной по сей день серии, включавшей 50 пациентов с HaNDL. Всего в мире описано свыше 100 случаев заболевания, но предполагается его более высокая распространенность — около 0,2 случая на 100 тыс. населения [1, 6].

В Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (ICHD-3, 2018) синдром HaNDL описан в рубрике 7.3.5 и приведены его диагностические критерии:

- A. Эпизоды мигреноподобной головной боли, соответствующей критериям В и С.
- B. Оба следующих пункта:
- 1) сопровождающиеся или предваряющиеся по крайней мере одним из следующих неврологических нарушений продолжительностью >4 ч:
 - a) гемипарестезии,
 - b) дисфагия,
 - c) гемипарез;
 - 2) ассоциированные с лимфоцитарным плеоцитозом в ЦСЖ (>15 кл/мкл) при отсутствии явной этиологии.
- C. Причинная связь А и В подтверждается хотя бы одним из следующих фактов:
- 1) головная боль и неврологический дефицит развились или значительно усилились одновременно с плеоцитозом в ЦСЖ или послужили причиной его обнаружения;
 - 2) головная боль и транзиторный неврологический дефицит значительно уменьшились параллельно уменьшению плеоцитоза в ЦСЖ.
- D. Нет других объяснений имеющейся симптоматики [7].

В настоящей статье впервые в отечественной литературе представлено описание трех клинических случаев HaNDL. Пациенты наблюдались нами в период с 2015 по 2020 г. в неврологическом отделении регионального сосудистого центра клинической больницы (КБ) №4 Перми.

У пациентки А., 30 лет, 04.07.2017 г. развилась диарея без повышения температуры тела. 07.07.2017 г. утром возникла интенсивная головная боль (до 9 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале — ВАШ) с тошнотой, рвотой, светобоязнью, сонливостью и речевыми нарушениями (со слов мужа, говорила, как иностранка). Афатические нарушения длились около 2 ч. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) больная доставлена в первичное сосудистое отделение. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, структурных изменений не выявлено. Внутривенная тромболитическая терапия не проводилась. Для исключения менингоэнцефалита проведена люмбальная пункция, обнаружен цитоз 81 кл/мкл (98% лимфоцитов), содержание белка — 0,41 г/л.

По результатам обследования пациентка в этот же день направлена с подозрением на серозный менингит в инфекционную больницу, где находилась в течение 3 сут. При повторной люмбальной пункции (10.07.2017 г.) выявлен цитоз 228 кл/мкл (99% лимфоцитов). Концентрация белка составила 1,4 г/л, глюкозы — 3,6 ммоль/л. Анализ на наличие антител к вирусу клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза показал отрицательный результат. Больная получала цефтриаксон. Переведена в неврологическое отделение КБ №4 Перми для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении жаловалась на умеренную диффузную головную боль; в неврологическом статусе зафиксирована правосторонняя гемигипестезия. Менингеальный синдром отсутствовал. Пациентке назначены ацикловир в дозе 30 мг/кг в сутки (масса тела больной 64 кг) и дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг, которые она получила в течение 3 сут.

На второй день лечения в неврологическом отделении головная боль значительно уменьшилась, но сохранялась ноющая боль в левой лобно-височной области. В общем клиническом и биохимическом анализе крови значимых отклонений не выявлено.

*Анализ ЦСЖ от 11.07.2017 г. продемонстрировал цитоз 66 кл/мкл (95% лимфоцитов), концентрацию белка 1,79 г/л, глюкозы — 3,7 ммоль/л. Анализ ЦСЖ от 17.07.2017 г.: цитоз 34 кл/мкл (94% лимфоцитов), содержание белка — 0,76 г/л, глюкозы — 2,6 ммоль/л. ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вируса клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi* в ЦСЖ не обнаружены. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) к РНК энтеровирусов отрицательная. Серологические тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С, а также сифилис отрицательны.*

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной 11.07.2017 г., не выявлено признаков очагового поражения структур головного мозга. Больная выписана через неделю с полным регрессом головной боли.

Пациентка М., 35 лет, за 3 нед до поступления в стационар отметила появление диффузных головных болей (6–7 баллов по ВАШ), периодически сопровождавшихся снижением чувствительности правой половины тела. Купировала цефалгию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). 13.06.2016 г. сестра пациентки заметила, что та стала себя неадекватно вести, не вступала в речевой контакт. Сестра вызвала бригаду скорой медицинской помощи, которая с подозрением на ОНМК доставила пациентку в КБ №4 Перми.

На момент поступления больная находилась в ясном сознании, но вербальный контакт был невозможен ввиду сенсорной афазии. Менингеального синдрома не выявлено, черепные нервы интактны, двигательные функции не нарушены. Оценить чувствительность не представлялось возможным. Тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) соответствовала 9 баллам. Незамедлительно выполнена бесконтрастная КТ головного мозга, макроструктурных изменений не обнаружено.

Начат внутривенный тромболитизис альтеплазой, на фоне которого у больной развилось психомоторное возбуждение (+3 по Ричмондской шкале оценки ажитации и седации, RASS), и через 30 мин введение препарата было прекращено. Для исключения геморрагической трансформации выполнена повторная КТ головного мозга, патологии не выявлено. Был введен ди-

азепам, начата седация пропофолом. На фоне «стоп-седации» каждые 4 ч проводилась оценка неврологического статуса, психомоторное возбуждение сохранялось. 14.07.2016 г. выполнена люмбальная пункция, цитоз составил 11 кл/мкл (100% лимфоцитов), концентрация белка — 0,75 г/л, глюкозы — 4,7 ммоль/л. В этот же день выполнена МРТ головного мозга, при которой не выявлено значимых отклонений. Пациентке назначены ацикловир в дозе 30 мг/кг в сутки и дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг.

15.07.2016 г. седация отменена. При осмотре больная жаловалась на умеренную давящую боль в затылочной области, находилась в ясном сознании, была всесторонне ориентирована. Речевых нарушений не наблюдалось. В остальном неврологический статус также был без изменений. 16.07.2016 г. выполнена повторная люмбальная пункция, цитоз составил 71 кл/мкл (93% лимфоцитов), концентрация белка — 0,26 г/л. Жалоб не было, неврологический статус в пределах нормы.

17.07.2016 г. получен отрицательный результат ПЦР на ВПГ 1-го и 2-го типа, что позволило отменить терапию ацикловиром и дексаметазоном. Также получен отрицательный результат ПЦР и серологического исследования на вирус клещевого энцефалита и иксодовый клещевой боррелиоз. Вирусные гепатиты и ВИЧ у больной не выявлены.

23.07.2016 г. выполнена заключительная люмбальная пункция, цитоз составил 41 кл/мкл (98% лимфоцитов), содержание белка — 0,2 г/л. Пациентка выписана с полным регрессом неврологического дефицита.

Пациент С., 30 лет, с 22 лет страдает мигренью со зрительной аурой. Примерно два раза в месяц развиваются приступы интенсивной (до 9–10 баллов по ВАШ) диффузной, давящей цефалгии с фото- и фонофобией, без тошноты и рвоты, продолжительностью 5–6 ч, которым предшествует выпадение полей зрения (чаще справа). Купирует приступ НПВП или триптанами.

С 09.04.2020 г. пациента стали беспокоить нетипичные для него головные боли: диффузные с инициацией в области шеи, пульсирующего характера, около 5 баллов по ВАШ, без фото- и фонофобии, тошноты, рвоты и симптомов ауры. Принимал НПВП с положительным эффектом. На следующий день аналогичная цефалгия возобновилась, пациент отметил повышение температуры тела до 37,1 °С в сочетании с легким насморком. В последующие дни его беспокоили такая же головная боль, общая слабость, повышение температуры тела максимально до 37,4 °С.

Утром 13.04.2020 г. после пробуждения у больного внезапно развилась боль в шее, быстро перешедшая в головную боль диффузного характера, пульсирующую, интенсивностью до 9 баллов по ВАШ, без фото- и фонофобии, тошноты и рвоты. Через 15 мин возникло онемение в правой ноге, которое быстро распространилось на правую половину туловища, руку и щеку; затем пациент заметил слабость в правых конечностях и не смог вступить в вербальный контакт с матерью (моторная афазия).

В сопровождении друга он обратился в первичное сосудистое отделение по месту жительства, где осмотрен неврологом, проведена КТ головного мозга. На момент осмотра головная боль значительно уменьшилась, очаговой неврологической симптоматики не зафиксировано, за исключением небольшой ажитации пациента, и он был отпущен домой. Вернувшись домой, больной лег спать, но через некоторое время проснулся в состоянии дезориентации и психомоторного возбуждения.

Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в другое первичное сосудистое отделение, где вновь выполнена КТ головного мозга (также без признаков патологии), и госпитализирован в отделение реанимации, а в дальнейшем транспортирован в региональный сосудистый центр КБ №4 Перми. Доставлен в состоянии легкой седации на фоне введения пропофола, в вербальный контакт не вступал, команды не выполнял, издавал нечленораздельные звуки, стонал. Был фиксирован, при переключении на стол КТ боролся с медицинским персоналом, пытался встать. Менингеальных симптомов не выявлено. Зрачки равные, мидриаз, фотореакции сохранены. Иные черепные нервы интактны. По степени сопротивления можно было заключить, что мышечная сила сохранена, хотя правую руку больной использовал меньше.

Бесконтрастная КТ головного мозга (рис. 1, а) не выявила каких-либо изменений. Для исключения ОНМК выполнена КТ с ангиографией (артерии и вены проходимы), а также перфузионная КТ (рис. 1, б, в). По данным последней зафиксированы зоны снижения скорости мозгового кровотока (СВФ) и повышения времени транзита контрастного препарата (МТТ) в левой височной области. Проведена МРТ головного мозга (рис. 1, г–е), качество которой оказалось невысоким по причине двигательной активности пациента. Тем не менее ограничена диффузия в веществе мозга не зафиксировано, значимых отклонений со стороны венозных сосудов на МРТ-последовательности SWAN не выявлено, но визуализирована зона легкой гиперинтенсивности коры левой височной доли, соответствующая области гипоперфузии на КТ.

Пациент госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии, незамедлительно выполнена люмбальная пункция. Давление было высоким, ЦСЖ прозрачная. Анализ ЦСЖ выявил цитоз 64 кл/мкл (90% лимфоцитов), концентрация белка — 3,9 г/л.

Начата терапия ацикловиром в дозе 30 мг/кг в сутки (масса тела больного 120 кг) и дексаметазоном 10 мг 4 раза в сутки. Психомоторное возбуждение сохранялось, поэтому продолжена седация пропофолом. Неврологический статус ночью без изменений, вербальный контакт отсутствовал.

Утром пациент мог односложно («да» или «нет») отвечать на простые вопросы, свое имя произносил неправильно («Такатолый» вместо «Анатолий»), двигательных нарушений не было. При уменьшении седации порывался встать. Выполнена электроэнцефалография (ЭЭГ) на фоне седации дексмететомидином до RASS-4, при анализе которой зарегистрирована устойчивая межполушарная асимметрия дельта-активности по амплитуде и, в меньшей степени, по индексу S>D (рис. 2).

К вечеру речь стала постепенно восстанавливаться, мог строить простые предложения. На следующее утро речевые нарушения полностью регрессировали, предшествующие события, начиная с развития помрачения сознания, пациент полностью амнезировал. Таким образом, очаговые неврологические расстройства сохранялись около 2 сут.

Получен отрицательный результат ПЦР ЦСЖ на ВПГ, после чего терапия ацикловиром и дексаметазоном отменена.

15.04.2020 г. повторно проведена контрольная МРТ головного мозга с контрастированием (см. рис. 1, ж–и). Данных, свидетельствующих о наличии патологических изменений сигнальных характеристик от структур головного мозга, не получено. Ранее определявшееся повышение сигнала от коры левой височной доли по FLAIR не зарегистрировано.

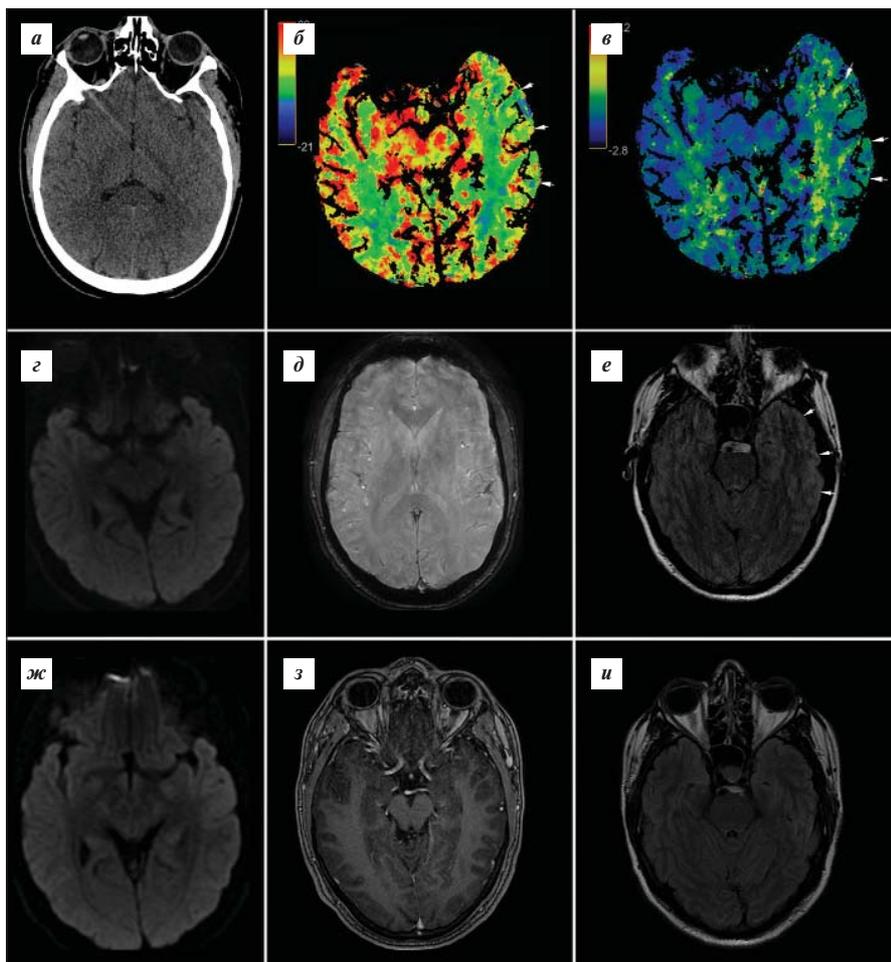


Рис. 1. Результаты нейровизуализации пациента С. при поступлении¹: а — нативная КТ головного мозга без признаков патологии; б — цветовая карта скорости мозгового кровотока (Cerebral Blood Flow, CBF); в — цветовая карта времени транзита контрастного препарата (Mean Transit Time, MTT). Данные карты демонстрируют зоны снижения CBF и повышения MTT в левой височной области; г — МРТ-последовательность DWI; д — МРТ-последовательность SWAN, без признаков патологии; е — МРТ-последовательность FLAIR, отражает слабоинтенсивное повышение МР-сигнала по контуру коры левой височной доли, соотносящееся с данными перфузионной КТ. Результаты контрольного исследования: ж — МРТ-последовательность DWI, з — T1-взвешенная последовательность с парамагнетиком, патологических изменений не сформировалось; и — МРТ-последовательность FLAIR, гиперинтенсивность, выявленная при поступлении, регрессировала

В этот же день проведен ЭЭГ-мониторинг (см. рис. 2). В состоянии бодрствования выявлено замедление основной активности до 6,5–7 Гц, на единичных участках записи она достигала 8 Гц; выраженная дезорганизация основной активности мультирегионарной ритмичной и неритмичной тета-активностью, бета-активностью; умеренная экзальтация ритмичной бета-активности (феномен excessive fast) без устойчивой значимой амплитудной межполушарной асимметрии; периодическое мультирегионарное ритмичное и неритмичное тета-замедление с преобладанием в правых теменных и затылочных отведениях (индекс в фоновой записи до 30% без устой-

чивого значимого подавления при открывании глаз); периодическое диффузное ритмичное замедление до 5 Гц с амплитудным преобладанием в лобных, задних нижних лобных, фронтополярных отведениях (индекс в фоновой записи ≤10%). Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования, специфические ЭЭГ-паттерны сна, а также клиничко-электроэнцефалографические паттерны эпилептических пароксизмов не зарегистрированы.

17.04.2020 г. у больного отмечено возрастание концентрации мочевины (23 ммоль/л) и креатинина (430 мкмоль/л) в крови. Через 3 дня на фоне гидратации показатели вернулись к норме.

Пациент выписан через 10 дней с полным регрессом неврологического дефицита, головная боль не рецидивировала.

Обсуждение

В статье приведено описание трех клинических случаев HaNDL, которые имеют ряд схожих черт: молодой возраст пациентов (30–35 лет), наличие симптомов, характерных для продромального периода инфекций, дебют заболевания с интенсивной головной болью, в след за которой развивалась очаговая неврологическая симптоматика (во всех случаях имели место афазия и гемипарез), в двух — спутанность сознания с психомоторным возбуждением), лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ и спонтанное выздоровление в течение 2–3 дней. При этом в описанных случаях имеется и ряд существенных различий, на которых следует остановиться подробнее.

У пациентки А. была диарея, у больной М. — головная боль, а у пациента С. — лихорадка и насморк. В развитии синдрома HaNDL обсуждается роль вирусной инфекции, которая вызывает активацию иммунной системы. По данным разных авторов [4, 5, 8], у 25–50% пациентов с HaNDL в течение 3 нед до развития атаки имеются симптомы вирусной инфекции или лихорадка. В частности, показана связь HaNDL с вирусом герпеса 7-го типа [9].

Некоторое клиническое сходство между HaNDL и гемиплегической мигренью может указывать на возможные генетические и метаболические (каналопатия) механизмы развития заболевания [10], которые хотя и характерны для семейной гемиплегической мигрени мутации, в частности в гене *CACNA1A*, но не обнаружены у пациентов с HaNDL [11]. Примечательно, что пациент С. до описываемого эпизода страдал мигренью с типичной аурой, которая по своим

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

характеристикам значительно отличалась от настоящего приступа (парадоксально, что боль при HaNDL имела пульсирующий характер). Предполагается, что в основе клинических проявлений HaNDL лежит аутоиммунный асептический васкулит мягкой мозговой оболочки с последующим развитием мигреноподобной корковой распространяющейся депрессии [5, 6, 9, 12], хотя большинство пациентов с синдромом HaNDL не имеют мигрени в анамнезе [7]. У больной М. и пациента С. головная боль носила не мигренозный характер, что вступает в некоторое противоречие с международными диагностическими критериями и может свидетельствовать о ее развитии в рамках менингеального синдрома.

Афазия и гемипарезы в наших наблюдениях оказались наиболее универсальными симптомами. Классические проявления заболевания, описанные F. Gomez-Aganda и соавт. [5], включают сенсорные расстройства (78% эпизодов), афазию (66%) и двигательные нарушения (56%). Зрительные нарушения наблюдались лишь в 12% приступов. Наиболее частой комбинацией симптомов явились моторная афазия и сенсорный/моторный центральный гемисиндром.

При этом у двоих из описанных нами пациентов цефалгия в сочетании с афазией и гемипарезией трансформировалась в спутанность сознания с психомоторным возбуждением, что потребовало лечения в отделении реанимации и проведения продленной седации. Спутанность сознания рассматривается в качестве одного из основных симптомов заболевания [10, 13–15], несмотря на то что данный симптом не упоминается в диагностических критериях ICHD-3. Происхождение спутанности может быть связано с дисфункцией стволовых и/или лимбических структур [10]. Кроме того, HaNDL может манифестировать катастрофической клинической картиной с повышением внутричерепного давления и необходимостью проведения реанимационных мероприятий [6].

У двух описанных нами пациентов наблюдался лишь один эпизод очагового неврологического дефицита. При этом у больной М. он имел сложный характер с переходом в помрачение сознания, тогда как у больного С. между эпизодом афазии/гемипарезии/гемипареза и развитием спутанности сознания имел место «светлый промежуток». Длительность приступа у описанных больных составила 1–3 дня. По классическим данным F. Gomez-Aganda и соавт. [5], число эпизодов очагового неврологического дефицита варьирует от 1 до 12, средняя длительность эпизода составляет 5 ч, между эпизодами нарушений не наблюдается.

Следует отметить, что двое из трех пациентов госпитализированы в стационар с подозрением на ОНМК, а у больной М. начато проведение внутривенного тромболитика. Действительно, HaNDL рассматривается в приемном отделении в качестве одной из масок инсульта [1, 2]. При анализе данных регистра инсультного центра в Мадриде за 10 лет (6347 пациентов) M. Guillan и соавт. [16] идентифицировали 9 случаев HaNDL (средний возраст 27,6 года). Вопрос своевременной дифференциации носит принципиальный характер, так как она определяет реперфузионную тактику. Известно, что внутривенный тромболитик проводится 55% пациентов, у которых в дальнейшем диагностируется HaNDL [16]. Очевидно, что проведение люмбальной пункции сразу при поступлении является противопоказанием для выполнения тромболитика.

Признаками, свидетельствующими в пользу маски инсульта, в частности HaNDL, являются: миграция симптомов (отражающая распространяющуюся корковую депрессию), молодой возраст, отсутствие сосудистых факторов риска, изолированная афазия, сопутствующие головная боль и рвота — особенности, справедливые и для описанных клинических случаев. Дополнительная информация может быть получена при проведении нейровизуализации в приемном отделении. Оптимально проведение МРТ головного мозга, которая, как в представленных случаях, характеризуется отсутствием значимых изменений на FLAIR и, самое главное, DWI. Тем не менее при проведении МРТ может быть выявлено повышенное лептоменингеальное накопление контраста в височной и затылочной долях и мозжечке [17, 18], отек коркового серого вещества [17], а также повышенная представленность гипоинтенсивных мозговых вен [2] или, напротив, сниженный венозный сигнал в пределах вовлеченной области на МР-последовательности, чувствительной по магнитной восприимчивости (SWI) [19]. В частности,

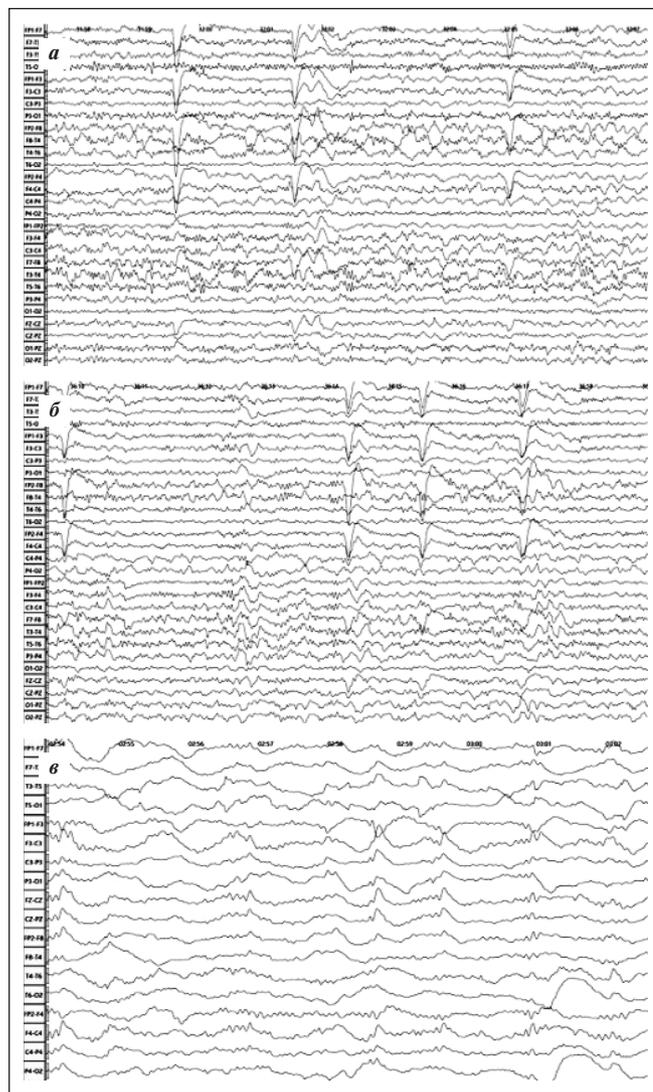


Рис. 2. Электроэнцефалограммы пациента С., 30 мм/с, 7 мкВ/мм, 0,5–35 Гц: а, б — в состоянии бодрствования, в — на фоне седации дексметомидином

А. Yilmaz и соавт. [17] описали в 2010 г. гиперинтенсивность коры правой височной и затылочной доли на FLAIR в сочетании с гипоперфузией данной зоны на перфузионно-взвешенной МРТ у 27-летней пациентки с HaNDL, манифестировавшим гемипарезом, прозопарезом, гемигипестезией, зрительным игнорированием, анозогнозией и спутанностью сознания. Схожесть данной картины с выявленной нами у пациента С. (другие подобные описания в литературе отсутствуют) позволяет предположить ее патогенетическую связь с помрачением сознания при HaNDL.

В рутинную практику сосудистых центров входит мультимодальная нейрососудистая визуализация, выполнение которой оправданно и в настоящем случае. При проведении перфузионной КТ при HaNDL может наблюдаться изменение перфузионного статуса в виде увеличения показателей *time to peak* / МТТ в кортикальной зоне, не соответствующей артериальному бассейну, что имело место у пациента С. Фокальная односторонняя гипоперфузия, в основе которой могут лежать метаболические изменения в коре головного мозга, также продемонстрирована при проведении исследований с применением СПЕСТ и транскраниальной доплерографии [16, 20, 21]. Поскольку в ряде случаев перфузионная картина может быть сходной с таковой при инсульте, необходимо проведение КТ с ангиографией с демонстрацией отсутствия окклюзии крупного сосуда [1, 16].

При исключении сосудистой катастрофы, требующей незамедлительного лечения, дифференциальная диагностика должна проводиться со следующей наиболее опасной причиной – менингоэнцефалитом. Отметим, что после исключения инсульта пациентка А. была направлена в инфекционный стационар. По мнению Г.Р. Табеевой и соавт. [22], HaNDL необходимо дифференцировать от вирусного менингита (особенно вызванного вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и ВИЧ); менингита, ассоциированного с болезнью кошачьих царапин; доброкачественного рецидивизирующего серозного менингита Моллара; бактериального серозного менингита (нейроборрелиоз, нейросифилис, нейробруцеллез, туберкулез, микоплазменная инфекция).

Наиболее неотложной и ответственной, на наш взгляд, является дифференциация HaNDL с ВПГ-ассоциированным энцефалитом, который имеет сходную клиническую картину: лихорадка (80% случаев), спутанность/дезориентация (72%), поведенческие нарушения (59%), головная боль (58%), нарушение сознания (58%), очаговый неврологический дефицит (41%), афазия / нарушение речи (40%). Стоит отметить, что при ВПГ-ассоциированном энцефалите в 54% случаев развиваются генерализованные судороги [23, 24].

Картина ликвора также похожа: повышение концентрации белка, плеоцитоз (в среднем около 70 кл/мкл) с преобладанием лимфоцитов (60–98%, в среднем 80%) [23, 24]. При HaNDL наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз (от 10 до 760 кл/мкл), который служит ключевым проявлением заболевания [5]. Согласно диагностическим критериям ICHD-3, необходимо наличие свыше 15 кл/мкл [7].

Основным методом подтверждения ВПГ-ассоциированного энцефалита служит ПЦР для выявления ДНК ВПГ, чувствительность которой для ВПГ 1-го типа составляет 98%, а специфичность – 94–99% [25]. ПЦР обычно положительна в первые сутки и остается таковой в течение недели. Тем не менее при очень раннем тестировании результат

может быть отрицательным [26]. МРТ головного мозга также не является помощником в дифференциальной диагностике, поскольку типичные изменения (одностороннее ограничение диффузии с последующей гиперинтенсивностью на последовательности FLAIR медиальных отделов височной доли, поясной извилины, орбитофронтальной и островковой коры) развиваются у 95% пациентов к 3-му дню, а в очень ранние сроки могут отсутствовать [23, 27].

При подозрении на ВПГ-ассоциированный энцефалит незамедлительно назначается терапия ацикловиром внутривенно в дозе 30 мг/кг в сутки, которая может быть прекращена при низкой вероятности данного заболевания (нормальная МРТ, цитоз ЦСЖ <5 кл/мкл, нормальный психический статус), получении отрицательного результата ПЦР или подтверждении альтернативного диагноза [23, 24]. Ацикловир является нефротоксичным препаратом, и его парентеральное применение может вызывать острое повреждение почек (у 5–18% пациентов), особенно при наличии в анамнезе гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической болезни почек, применении больших доз, а также назначении вместе с НПВП [28–30]. Во время терапии ацикловиром необходимо проводить адекватную гидратацию и регулярно мониторировать показатели очищения. Несмотря на данные меры, у пациента С. развилась транзиторная острая нефропатия, что, вероятно, связано с проведением двух контрастных исследований.

При рассмотрении HaNDL в рамках асептического менингита дифференциальная диагностика должна проводиться с системными заболеваниями (нейросаркоидоз, болезнь Бехчета, синдром Шёгрена, системная красная волчанка и гранулематоз Вегенера), медикаментозно-ассоциированным асептическим менингитом (при приеме НПВП, некоторых антибиотиков, внутривенного иммуноглобулина, моноклональных антител и противоэpileптических препаратов) и неопластическим менингитом (канцероматоз при раке молочной железы, легкого, меланоме; лейкомиа, лимфома) [31].

Следующим этапом дифференциальной диагностики является исключение эпилепсии. Электроэнцефалограмма при HaNDL характеризуется рядом неспецифических неэpileптических феноменов, таких как асимметричное генерализованное замедление, интермиттирующая ритмическая дельта-активность, трифазные волны. Замедление основной активности и трифазные волны требуют дифференциальной диагностики с метаболической энцефалопатией, особенно на фоне заболеваний печени [32]. Также их следует отличать от периодических феноменов, например периодических латерализованных эpileптических разрядов (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs), характерных в том числе для вирусных и аутоиммунных энцефалитов [9, 33–35]. При первоначальном ЭЭГ-исследовании пациента С. (на фоне седации дексмететомидином) регистрировалась устойчивая межполушарная асимметрия дельта-активности по амплитуде и, в меньшей степени, по индексу S>D. Во время второго исследования эпизоды регионарного замедления (преимущественно в тета-диапазоне) были значительно более выражены по индексу в правых теменных и височных, в меньшей степени – в правых задних нижних лобных (передневисочных) и правых средневисочных отведениях. Регионарное неритмичное тета- и, в большей степени, дельта-замедление со сменой локализа-

ции (слева направо) без эпилептиформной активности косвенно свидетельствует о выраженном преходящем угнетении функции соответствующих регионов. Низкое пространственное разрешение рутинной неинвазивной ЭЭГ не позволяет локализовать зону повреждения точнее, чем в пределах одной доли. Угнетение альфа-активности может быть следствием как диффузного повреждения коры, преимущественно затылочной локализации (теория множественных кортикальных генераторов альфа-ритма, теория «кортикальных двойников»), так и нарушения функций ствола головного мозга (подавление генераторов альфа-ритма или усиление восходящих активирующих влияний) и таламуса [36, 37]. Последнее дополнительно указывает на патогенетическую значимость дисфункции данных структур в развитии помрачения сознания при HaNDL. Прямое сравнение результатов двух исследований некорректно в связи с различными физиологическими состояниями.

Наконец, наличие пароксизмальной головной боли с развитием очаговой неврологической симптоматики заставляет дифференцировать синдром HaNDL от мигрени с аурой (в частности, от мигрени со стволовой аурой и спорадической гемиплегической мигрени) [22]. Следует отметить, что как синдром HaNDL, так и мигрень характеризуются отсутствием патологических находок при стандартной нейровизуализации, хотя описаны преходящий вазогенный отек (MPT-FLAIR) и снижение накопления трейсера (позитронно-эмиссионная томография) во время мигренозного статуса в зонах, соотносящихся с имеющейся симптоматикой [38]. Клиническая дифференциация мигрени и HaNDL затруднительна, и дифференциальная диагностика может быть с уверенностью проведена только на основании анализа состава ЦСЖ. Кроме того, следует учитывать, что для мигрени характерны повторные практически однотипные цефалгические приступы, и диагноз мигрени с аурой, согласно ICHD-3, устанавливается только при наличии в анамнезе пациента как минимум двух приступов, удовлетворяющих международным критериям. Дифференциация развивающегося цефалгического приступа, сопровождающегося общемоз-

говой и очаговой симптоматикой, от мигренозной атаки особенно актуальна для пациента С., который с 22-летнего возраста страдал частыми (до двух раз в месяц) приступами мигрени с аурой, которые купировались триптанами. Транзиторное нарушение сознания описано в симптоматологии мигрени со стволовой аурой [7]. Однако клиническая картина описываемого нами эпизода отличается от характерных для пациента приступов, и наличие лимфоцитарного плеоцитоза в ЦСЖ подтверждает диагноз HaNDL.

HaNDL характеризуется монофазным течением, хотя клиническое ухудшение может наблюдаться через несколько недель или месяцев после первоначальной атаки, что обуславливает необходимость динамического наблюдения пациентов; при этом неврологическая симптоматика может варьировать от эпизода к эпизоду, в зависимости от вовлечения различных регионов головного мозга [6]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, у отдельных пациентов в восстановительном периоде может развиваться синдром внутричерепной гипертензии с нарушением зрения [39].

Таким образом, в настоящее время HaNDL рассматривается как редкая доброкачественная форма вторичной головной боли [22], осторожность по поводу которой должна быть характерна в первую очередь для специалистов-ангионеврологов. Для своевременной постановки диагноза необходимы тщательный анализ динамики клинических симптомов и проведение в сжатые сроки развернутого обследования, включающего мультимодальную КТ и/или МРТ головного мозга, люмбальную пункцию и ЭЭГ. Для HaNDL характерна спутанность сознания, развивающаяся вслед за острой цефалгией и очаговым неврологическим дефицитом. Ввиду высокого риска наличия у больного герпетического энцефалита, даже при типичной клинической картине HaNDL, целесообразна терапия ацикловиром со скорейшей отменой после получения отрицательного результата ПЦР. Заболевание имеет доброкачественное течение, но после выписки из стационара пациенты требуют динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Quintas S, Lopez Ruiz R, Trillo S, et al. Clinical, imaging and electroencephalographic characterization of three cases of HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1402-6. doi: 10.1177/0333102417735846
- Ferrante E, Prone V. Possible clinical marker of first attack of HaNDL syndrome (stroke-like mimics) in emergency room: a case report. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):2003-5. doi: 10.1007/s10072-018-3517-9
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology*. 1981 Oct;31(10):1257-62. doi: 10.1212/wnl.31.10.1257
- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1648-54. doi: 10.1212/wnl.45.9.1648
- Gomez-Aranda F, Canadillas F, Marti-Masso JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997 Jul;120 (Pt 7):1105-13. doi: 10.1093/brain/120.7.1105
- Babi MA, Applebee A, Shapiro R, et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis presenting as acute neurological emergencies. *Cephalalgia*. 2017 Mar;37(3):284-9. doi: 10.1177/0333102416642733
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Pascual J, Valle N. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Jun;7(3):224-8. doi: 10.1007/s11916-003-0077-2
- Stelten BM, Venhovens J, van der Velden LB, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): A case report with serial electroencephalography (EEG) recordings. Is there an association with human herpes virus type 7 (HHV-7) infection? *Cephalalgia*. 2016 Nov;36(13):1296-301. doi: 10.1177/0333102415618616
- Frediani F, Bussone G. Confusional state as first symptom of HaNDL syndrome. *Neurol Sci*. 2015 May;36 Suppl 1:71-4. doi: 10.1007/s10072-015-2194-1
- Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, et al. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache* 2003 Sep;43(8):892-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03168.x
- Apetse K, Breyner L, Butaud C, et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis associated with IgM antibodies to the Epstein-Barr virus viral capsid antigen. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:975709. doi: 10.1155/2013/975709

13. Nelson S. Confusional state in HaNDL syndrome: case report and literature review. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:317685. doi: 10.1155/2013/317685
14. Soto-Insuga V, Lopez-Villanueva L, Rodrigo M, et al. Confusion as a presentation symptom of pseudomigraine with pleocytosis in a paediatric patient. *Ann Pediatr (Barc)*. 2014 Jun;80(6):394-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.10.025
15. Lo Re M, di Sapio A, Malentacchi M, et al. Acute confusional state in HaNDL syndrome (transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). *Neurol Sci*. 2015 Mar;36(3):477-8. doi: 10.1007/s10072-014-2017-9
16. Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol*. 2016 Jul;23(7):1235-40. doi: 10.1111/ene.13008
17. Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, et al. Abnormal MRI in a patient with 'headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)'. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):615-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01950.x
18. Garcia-Esperon C, Carrera D, Prats-Sanchez L, et al. Focal leptomeningeal uptake, a new radiological finding in pseudomigraine with pleocytosis. Captacion leptomeningea focal, un nuevo hallazgo radiologico en la seudomigrana con pleocitosis. *Neurologia*. 2017 Jan-Feb;32(1):63-5. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.007
19. Rodriguez-Lopez C, Garzo Caldas N, Uriarte Perez de Urabayen D, et al. A new MR radiological sign in HaNDL syndrome. A case report. *J Clin Neurosci*. 2019 Mar;61:274-6. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.018
20. Fuentes B, Diez Tejedor E, Pascual J, et al. Cerebral blood flow changes in pseudomigraine with pleocytosis analyzed by single photon emission computed tomography. A spreading depression mechanism? *Cephalalgia*. 1998 Oct;18(8):570-3. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1808570.x
21. Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache*. 1997 Sep;37(8):516-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.1997.3708516.x
22. Tabeeva G, Azimova J, Skorobogatych K. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *J Neurol Stroke*. 2018;8(3):147-9. doi: 10.15406/jnsk.2018.08.00299
23. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: an update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Mar;19(3):13. doi: 10.1007/s11908-017-0568-7
24. Rabinstein AA. Herpes virus encephalitis in adults: current knowledge and old myths. *Neurol Clin*. 2017;35(4):695-705. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.006
25. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):999-e57. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x
26. Adler AC, Kadimi S, Apaloo C, et al. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep Neurol*. 2011 May;3(2):172-8. doi: 10.1159/000330298
27. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7
28. Ryan L, Heed A, Foster J, et al. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous acyclovir in adults: Incidence and risk factors in clinical practice. *Int J Infect Dis*. 2018 Sep;74:97-9. doi: 10.1016/j.ijid.2018.07.002
29. Richelsen RKB, Jensen SB, Nielsen H. Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;37(10):1965-71. doi: 10.1007/s10096-018-3332-5
30. Lee EJ, Jang HN, Cho HS, et al. The incidence, risk factors, and clinical outcomes of acute kidney injury (staged using the RIFLE classification) associated with intravenous acyclovir administration. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):687-92. doi: 10.1080/0886022X.2018.1487866
31. Tattevin P, Tchamgoue S, Belem A, et al. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep-Oct;175(7-8):475-80. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.005
32. Amodio P, Montagnese S. Clinical neurophysiology of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;5:S60-S68. doi: 10.1016/j.jceh.2014.06.007
33. Barona J, Mulerob P, Pedrazab MI, et al. Síndrome HaNDL: correlacion entre la topografía del deficit neurologico y las alteraciones en electroencefalograma y SPECT en una serie de 5 nuevos casos. *Neurologia*. 2016 Jun;31(5):305-10. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.004. Epub 2015 May 11.
34. Fitzpatrick W, Lowry N. PLEDs: clinical correlates. *Can J Neurol Sci*. 2007 Nov;34(4):443-50. doi: 10.1017/S0317167100007332
35. Masuda T, Kimura N, Nakamura K, et al. A case of limbic encephalitis repeated aphasic status epilepticus with periodic lateralized epileptiform discharges. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011 Feb;51(2):135-40. doi: 10.5692/clinical-neurol.51.135
36. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*. 1997 Jun;26(1-3):31-49. doi: 10.1016/s0167-8760(97)00754-x
37. Неробкова ЛН, Авакян ГГ, Воронина ТА. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэлектроэнцефалография. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. ISBN 978-5-9704-5371-1. [Nerobkova LN, Avakyan GG, Voronina TA. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya. Farmakoelektroentsefalografiya* [Clinical electroencephalography. Pharmacoelectroencephalography]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. ISBN 978-5-9704-5371-1 (In Russ.)].
38. Gentile S, Rainero I, Daniele D, et al. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. *Cephalalgia*. 2009 Jun;29(6):687-90. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01803.x
39. Mulroy E, Yap J, Danesh-Meyer H, et al. Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Pract Neurol*. 2017 Apr;17(2):145-8. doi: 10.1136/practneurol-2016-001539

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2020/14.06.2020/20.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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>

Старикова Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-8350-7004>

Дробаха В.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>

Брохин Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9499-7013>

Чубаров А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8657-8281>

Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными ее статусами у пациента с хронической головной болью напряжения

Осипова В.В.^{1,2}, Скоробогатых К.В.², Артеменко А.Р.³, Сергеев А.В.^{3,4}

¹ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ООО «Университетская клиника головной боли», Москва;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴Центр неврологии клиник «Чайка», Москва

¹Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ²Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, 9

Статья посвящена актуальной проблеме ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) у пациентов с первичными формами головной боли. Представлен клинический случай крайне тяжелой ЛИГБ у пациента с хронической головной болью напряжения (ГБН). Проведен анализ типичных и нетипичных проявлений ЛИГБ; обсуждается роль длительного стресса в формировании ГБН. Отдельное внимание уделено трудностям терапии и проблемам комплаентности в ходе длительного наблюдения за пациентом. На основании клинических особенностей болевого синдрома у описанного пациента в статье впервые высказывается предположение о возможности развития повторных статусов ЛИГБ на фоне многолетнего ежедневного приема огромного числа доз комбинированных наркотических анальгетиков. Обсуждаются целесообразность введения понятия «степень тяжести ЛИГБ», а также возможная информативность дополнительного клинического параметра «число доз обезболивающих в месяц», что до сих пор не предлагалось в литературе. Все поставленные в статье вопросы имеют предположительный характер и выдвинуты авторами в интересах дальнейшего изучения проблемы ЛИГБ.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряжения; лекарственный абюзус; лекарственно-индуцированная головная боль; диагностические критерии; лечение.

Контакты: Вера Валентиновна Осипова; osipova_v@mail.ru

Для ссылки: Осипова ВВ, Скоробогатых КВ, Артеменко АР, Сергеев АВ. Тяжелая лекарственно-индуцированная головная боль с возможными повторными статусами у пациента с хронической головной болью напряжения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):73–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78

Severe drug-induced headache with its possible recurrent statuses in a patient with chronic tension headache

Osipova V.V.^{1,2}, Skorobogatikh K.V.², Artemenko A.R.³, Sergeev A.V.^{3,4}

¹Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

²ООО «University Headache Clinic», Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Center of Neurology, Chaika Clinic, Moscow

¹43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ²2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴9, Lesnaya St., Moscow 125047, Russia

The paper deals with the actual problem of managing patients with drug-induced headache (DIH) in patients with primary headaches. It describes a clinical case of extremely severe DIH in a patient with chronic tension headache (TH). The paper analyzes the typical and atypical manifestations of DIH and discusses the role of prolonged stress in the development of TH. Special attention is paid to the problems with therapy and compliance during a long-term follow-up of the patient. Based on the clinical features of pain syndrome in the described patient, the authors suggest for the first time that the use of extremely high number of daily doses of combined narcotic analgesics for many years can result in recurrent DIH statuses. The paper discusses whether it is expedient to introduce the concept “DIH severity” and whether an additional clinical parameter “the number of doses of painkillers per month” can be of informative value, which has not been proposed yet in the literature. All the issues given in the paper are conjectural and are raised by the authors for further investigation of the DIH problem.

Keywords: chronic tension headache; drug overuse; drug-induced headache; diagnostic criteria; treatment.

Contact: Vera Valentinovna Osipova; osipova_v@mail.ru

For reference: Osipova VV, Skorobogatikh KV, Artemenko AR, Sergeev AV. Severe drug-induced headache with its possible recurrent statuses in a patient with chronic tension headache. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):73–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-73-78

Пациенты с наиболее распространенными формами первичной головной боли (ГБ) — мигренью и головной болью напряжения (ГБН) — нередко злоупотребляют обезболивающими препаратами. Наряду с эмоциональным стрессом и депрессией, лекарственный абюз (ЛА) является одним из ведущих факторов хронизации первичных цефалгий [1–3]. При значительном ЛА может развиваться лекарственно-индуцированная (абузусная) головная боль (ЛИГБ) [4–8] — широко распространенное и дезадаптирующее заболевание, которым страдает до 2% мировой популяции [9–14]. По данным исследования Всемирного бремени заболеваний (GBD 2015), ЛИГБ занимает третье место в перечне наиболее распространенных неврологических заболеваний в мире после ГБН и мигрени [15].

В соответствии с Международной классификацией расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (Международная классификация головных болей 3-го пересмотра — МКГБ-3, 2018), ЛИГБ относится к вторичным цефалгиям (раздел 8 «Головные боли, связанные с веществами или их отменой», подраздел 8.2 «Лекарственно-индуцированная головная боль») и может возникать при избыточном применении любых средств для купирования ГБ (простые и комбинированные анальгетики, в том числе содержащие опиоиды, триптаны, эрготаминсодержащие средства), а также при злоупотреблении препаратами нескольких групп одновременно [16, 17].

В МКГБ-3 ЛИГБ описывается как ГБ, возникающая 15 или более дней в месяц на протяжении 3 мес и более у пациента, исходно страдающего первичной формой цефалгии, и развивающаяся вследствие регулярного избыточного применения препаратов для купирования ГБ (более 10 или более 15 дней в месяц в зависимости от вида препарата); обычно проходит после прекращения приема (отмены) «виновного» обезболивающего препарата (или нескольких препаратов). Основным параметром диагностики ЛИГБ является «число дней в месяц с приемом обезболивающих» (≥ 15 дней в месяц для простых анальгетиков / нестероидных противовоспалительных препаратов и ≥ 10 дней для триптанов, комбинированных анальгетиков, производных эрготамин и опиатов) [16]. Параметр «число доз обезболивающих в месяц», а также понятие «степень тяжести ЛА/ЛИГБ» до сих пор в литературе не обсуждались.

Для иллюстрации исключительно тяжелой ЛИГБ у пациента с хронической ГБН (ХГБН) приводим описание клинического случая — лечения и длительного наблюдения пациента. Впервые выдвинуто предположение о возможности развития повторных статусов ЛИГБ на фоне длительного тяжелого злоупотребления комбинированными (опиоидными) анальгетиками.

В ноябре 2018 г. в Университетскую клинику головной боли (Москва) обратился мужчина 41 года, постоянно проживающий в Уральском регионе (г. Екатеринбург); образование среднетехническое, профессия — автослесарь, женат, имеет дочь 4 лет; специально приехал в Москву на консультацию к цефалгологу.

Пациент жаловался на ежедневную ГБ сжимающего характера по типу обруча, легкой или умеренной интен-

сивности (4–6 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале — ВАШ), не сопровождающуюся тошнотой, фоно-, фотофобией или другими симптомами. Чаще всего ГБ ощущается уже при пробуждении утром или спустя 1–3 ч после пробуждения, реже во второй половине дня, ближе к вечеру. На протяжении последних 3 лет ГБ присутствует ежедневно (30 дней с ГБ в месяц), как в дневное время, так и во время ночного сна, облегчается или проходит только после приема двух-трех доз обезболивающего препарата, а после окончания действия анальгетика возникает вновь.

Поскольку ГБ не дает пациенту полноценно работать, он, как правило, уже при появлении незначительной боли принимает две таблетки комбинированного кодеинсодержащего анальгетика (поскольку другие средства уже давно не помогают), после чего ГБ на 2–3 ч утихает или проходит совсем, затем возникает вновь, что вынуждает пациента снова принимать двойную дозу анальгетика. Со слов пациента, на протяжении последних нескольких лет на купирование ГБ у него ежедневно уходит от 10 до 12 доз обезболивающих в дневное время и еще 2–4 дозы ночью.

Таким образом, на момент первичного осмотра эпизоды ГБ с вышеописанными характеристиками возникали у пациента ежедневно по несколько раз в сутки, в том числе в ночное время, и пациент ежедневно по несколько раз прибегал к обезболивающим: 30 дней с приемом анальгетиков в месяц, в среднем 10 доз в сутки (разброс от 8 до 12 доз), что в среднем составляет 300 доз в месяц (разброс 240–360 доз в месяц). В течение последних нескольких лет пациент, по его словам, «смирился, постоянно живет и работает с этой болью».

Однако поводом, побудившим пациента приехать на консультацию в специализированный центр в Москву, стало появление 1,5–2 года назад эпизодов новой, чрезвычайно интенсивной и мучительной, ГБ. Наряду с постоянно присутствующей привычной для пациента умеренной давящей двусторонней цефалгией несколько раз в месяц, чаще в ночное время, пациент стал отмечать увеличение интенсивности боли до 10 баллов по ВАШ и сильную тошноту; фото-, фонофобия и другие симптомы при этом не возникали; боль по-прежнему была диффузной и распирающей, иногда пульсирующей. Чрезвычайно сильная ГБ и изнурительная тошнота, не доходящая до рвоты, могли сохраняться до 12 ч и не снимались при приеме дополнительных доз привычных обезболивающих. Поскольку описанные проявления не являются типичными ни для клинической картины ГБН, ни для картины ЛИГБ, мы рискнули выдвинуть предположение, которое не высказывалось ранее, а именно: не могут ли эти эпизоды представлять собой патологическую клиническую реакцию на ежедневный прием в течение продолжительного времени огромного числа доз анальгетиков и не могут ли они, по аналогии с мигренозным статусом, быть расценены как повторные статусы ЛИГБ? Мы считаем необходимым высказать эти предположения как заслуживающие внимания в интересах дальнейшего изучения проблемы ЛА при первичных цефалгиях. Во время одного из таких эпизодов пациент самостоятельно вызвал рвоту, после чего в течение 30 мин головная боль начала стихать и пациент заснул; после пробуждения сохранялась легкая ГБ. В дальнейшем при появлении таких эпизодов он каждый раз прибегал к этому приему. Дваж-

ды, когда мучительная боль сохранялась на протяжении суток (до 24 ч), пациент вызывал скорую медицинскую помощь; после введения обезболивающего (название пациент не помнит) боль купировалась.

Помимо двух описанных типов ГБ, в последние 2 года пациент также жалуется на рассеянность, трудности запоминания и концентрации внимания, снижение скорости понимания обращенной речи, замедление мыслительного процесса («отупение»), что существенно ограничивает работоспособность и затрудняет выполнение профессиональных обязанностей. Активных жалоб на снижение настроения и повышенную тревожность пациент не предъявлял, хотя проявлял беспокойство по поводу того, что «подсел» на обезболивающие препараты, и из-за неспособности отказаться от их приема.

До 25 лет ГБ пациента не беспокоили. В возрасте 23–24 лет мужчина в течение 6 мес отбывал тюремное заключение по статье 213 УК (оказание сопротивления сотруднику полиции). Во время пребывания в месте заключения пациент на ГБ не жаловался. Первые эпизоды вышеописанной ГБ появились через несколько месяцев после освобождения (т. е. около 7 лет назад) и в то время возникали с частотой 3–5 раз в месяц.

В первое время ГБ облегалась или на некоторое время полностью купировалась после приема алкоголя, в периоды отдыха и расслабления (например, на рыбалке); затем пациент начал принимать простые и комбинированные ненаркотические анальгетики и вскоре уже не мог без них обходиться.

Перенесенные травмы головы и шеи, инфекционные заболевания, интоксикации и другие возможные причины ГБ мужчина отрицает, как и ГБ другого типа. В частности, ни у пациента, ни у его родственников никогда не было приступов ГБ, отвечающих критериям мигрени или возможной мигрени. Курит до одной пачки сигарет в день; поскольку в последние два-три года алкоголь стал усиливать ГБ, пациент практически не пьет.

На вопрос «С чем Вы связываете появление эпизодов ГБ?» пациент ответить не смог. Только после тщательного прицельного расспроса удалось установить, что первые годы после освобождения из тюрьмы были чрезвычайно трудными для пациента и значительно более напряженными в эмоциональном плане, чем время, проведенное в тюрьме (по его словам, этот период жизни «был для него неприятным, но спокойным: я находился на всем готовом»).

После освобождения пациент столкнулся с необходимостью трудоустройства, адаптации к жизни на свободе и построения взаимоотношений с людьми. Первые три попытки найти работу оказались безуспешными; отсутствие средств к существованию и неуверенность в завтрашнем дне стали для мужчины сильным стрессом; появились первые эпизоды ГБ, которые постепенно учащались и спустя 1–1,5 года уже возникали практически ежедневно, что вынуждало пациента регулярно принимать анальгетики. Через 2 года пациент наконец нашел низкооплачиваемую работу, встретил и полюбил женщину, которая вскоре забеременела. Эмоциональный стресс нарастал: присоединился страх, что он не сможет обеспечить семью. Каждое утро пациент просыпался с сильной ГБ и, чтобы начать рабочий день, принимал две дозы обезболивающих; в течение дня прибегал к анальгетикам несколько раз; кроме того, почти каждую ночь он просыпался от сильной головной

боли и также принимал одну или две дозы обезболивающих препаратов.

Поскольку привычные анальгетики уже не купировали ГБ, спустя примерно 3 года врач в поликлинике по месту жительства впервые выписал пациенту рецепт на кодеинсодержащий препарат солпадеин, который «работал» значительно лучше (состав препарата: гемигидрата фосфата кодеина 8 мг, кофеина 30 мг и парацетамола 500 мг). В дальнейшем пациент использовал только его и регулярно просил врача в поликлинике выписывать на него рецепт.

Пациент астенического телосложения и пониженной массы тела. В неврологическом статусе никаких органических отклонений со стороны черепной иннервации, в двигательной, чувствительной и координаторной сфере не выявлено. Пальпация перикраниальных мышц безболезненна. Ладонный гипергидроз.

МРТ головного мозга: незначительное расширение субарахноидальных пространств.

Консультация окулиста: легкая миопия.

На основании опроса, данных анамнеза и объективного осмотра поставлен диагноз: «Тяжелая ЛИГБ (30 дней с приемом кодеинсодержащих анальгетиков в месяц, более 300 доз в месяц). Возможные повторные статусы ЛИГБ. Исходная форма ГБ — хроническая ГБН, не сочетающаяся с дисфункцией перикраниальных мышц. Синдром легких когнитивных нарушений».

Стратегии лечения пациента включали: поведенческую терапию, лечение ЛИГБ и профилактическое лечение исходной формы ГБ (ХГБН).

Пациенту была подробно разъяснена роль продолжительного эмоционального стресса в развитии ГБН, избыточного приема опиоидных анальгетиков в хронизации ГБН и формировании тяжелой ЛИГБ. Рекомендованы избегание стрессовых факторов, положительные эмоции (хобби, прогулки, полноценный отдых), релаксационный тренинг, водные процедуры, фитнес, спортивные нагрузки.

Для лечения ЛИГБ и головной боли отмены были рекомендованы:

- 1) полная отмена на 1 мес «виновного» препарата (солпадеина) или хотя бы существенное ограничение его приема и обильное питье (не менее 2 л воды в сутки);
- 2) парентеральная детоксикация (с целью лечения ГБ отмены и облегчения течения ЛИГБ): 10 внутривенных инфузий, содержащих 8 мг дексаметазона и 500 мл раствора хлорида натрия;
- 3) пероральное альтернативное обезболивание на период отмены (с целью купирования ГБ отмены и эпизодов ГБН): целекоксиб 200 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 таблетка 1 раз в день только при появлении ГБ в течение 5 дней; затем напроксен 500 мг (1 таблетка) 1–2 раза в день при появлении умеренной или сильной ГБ (≥ 5 баллов по ВАШ) в течение 7–10 дней; слабую ГБ было рекомендовано не купировать; для купирования сильной боли в течение месячного периода отмены было также разрешено принять дополнительно (не более 6 дней в месяц) по одной дозе в сутки следующих препаратов: ацетилсалициловая кислота 1000 мг в растворимой форме, лорноксикам-рапид 8 мг, кеторолак 30 мг, диклофенак 100 мг внутрь или в виде раствора 75 мг внутримышечно.

Через 1 мес отмены пациенту было разрешено с осторожностью возобновить прием обезболивающих; при этом настоятельно рекомендовано полностью исключить наркотические анальгетики и никогда впредь не возвращаться к их приему. Пациент был проинформирован о том, что число дней с приемом любых обезболивающих препаратов не должно превышать 10 в месяц по одной дозе в сутки. Было предложено использовать и чередовать ибупрофен, парацетамол, напроксен, ацетилсалициловую кислоту, кетопрофен и цецекоксиб. Пациенту было предложено звонить лечащему врачу 1 раз в 2 мес для контроля лечения. На предложение о госпитализации в дневной стационар по месту жительства и ведении дневника ГБ в течение ближайших месяцев наблюдения пациент ответил отказом, сославшись на нехватку времени, рассеянность и неорганизованность.

Для профилактического лечения исходной формы головной боли (ХГБН) был рекомендован курс amitриптилина с постепенным титрованием дозы от 25 до 50 мг/сут на 3 мес с последующим наблюдением.

При беседе с пациентом через 2 мес выяснилось, что после рекомендованной детоксикации (10 инфузий) отмечалось существенное улучшение: спустя 1,5 мес число дней с ГБ уменьшилось до 18–20, однако пациент не смог полностью отказаться от солпадеина; таким образом, в течение последнего месяца он принял около 90 доз препарата (по 3–4 дозы в день с головной болью вместо 10–12). Несмотря на сохраняющийся выраженный абюзус, пациент был очень доволен результатом и расценивал эффект лечения как отличный, поскольку количество принимаемых обезболивающих снизилось более чем в три раза по сравнению с исходным. При расспросе выяснилось, что из-за сильной сонливости и вялости, нарушающих выполнение работы автослесаря, пациент не смог пройти рекомендованный курс терапии amitриптилином и бросил лечение уже в первые дни. Таким образом, лечение по существу свелось к детоксикации. В течение 2 мес ежедневная ГБ стала менее интенсивной, а описанные выше приступы сильнейшей даящей ГБ с тошнотой не возобновлялись. Пациенту было рекомендовано возобновить курс amitриптилина 25 мг в меньших дозах (1/4 таблетки утром и 1/2 таблетки на ночь) и, по возможности, отказываться от солпадеина в пользу других анальгетиков. Однако пациент продолжал утверждать, что полный отказ невозможен, поскольку другие анальгетики значительно менее эффективны или не эффективны совсем.

При беседе через 5 мес пациент отметил, что в последние 2 мес у него отмечалось около 10 дней с ГБ в месяц и что в день с ГБ он принимал 4–5 таблеток солпадеина (т. е. до 50 доз в месяц). Прием amitриптилина он так и не начал, однако по-прежнему считал свое состояние неплохим, особенно по сравнению с исходным. Вновь была проведена поведенческая терапия: врач повторно разъяснил необходимость немедленного начала профилактического лечения amitриптилином, отказа от приема наркотических анальгетиков и сообщил о высоком риске усиления ЛИГБ при невыполнении рекомендаций.

Через 8 мес пациент сам позвонил врачу в связи с ухудшением состояния. Поскольку курс amitриптилина пациент так и не начал, частота дней с ГБ вновь увеличилась до 20–25 в месяц, так же как и ЛА. Несмотря на то что в начале наблюдения и в ходе последующих консультаций паци-

ент был предупрежден о необходимости полностью отказаться от наркотических анальгетиков, в последние 2 мес он снова стал принимать от 2 до 4 доз кодеинсодержащего препарата почти ежедневно, в том числе в ночное время. Учитывая ухудшение состояния пациента, развернутую картину ЛИГБ, твердый отказ от приема amitриптилина, и поскольку пациенту предстоял полторамесячный отпуск за пределами Российской Федерации, была рекомендована повторная внутривенная детоксикация по предыдущей схеме (7–10 капельниц), а после нее преднизолон в таблетках 5 мг внутрь по схеме: 40 мг в первой половине дня в течение 4 дней с последующим снижением дозы на 10 мг (2 таблетки) каждые 4 дня вплоть до отмены; на протяжении всего курса глюкокортикоидов был рекомендован омега-3 1 таблетка в сутки.

Через 3 мес установлено, что пациент сделал всего 4 инъекции, поскольку после них почувствовал улучшение; далее, находясь на отдыхе, принял курс преднизолона внутрь, что закрепило эффект. Таким образом, в течение последних 2 мес (ноябрь и декабрь 2019 г.) у пациента отмечалось в среднем не более 8 дней с ГБ в месяц; в день с ГБ пациент принимал не более трех доз простых анальгетиков (ибупрофен, кетопрофен или аспирин-экспресс 500 или 1000 мг), что составило в среднем не более 24 доз в месяц, и, с его слов, больше не прибегал к кодеинсодержащим препаратам. В последние месяцы пациент был эмоционально стабилен, стрессовые ситуации отрицал и расценивал свое состояние как хорошее. Вновь была проведена поведенческая терапия с разъяснением риска повторного учащения эпизодов ГБН в периоды стресса и в случае злоупотребления анальгетиками, особенно опиоидами; было рекомендовано при необходимости связываться с врачом и в дальнейшем.

Обсуждение

Описанный случай является иллюстрацией постепенного, в течение нескольких лет, формирования крайне тяжелой ЛИГБ у пациента с исходной хронической ГБН без дисфункции перикраниальных мышц, возникшей на фоне продолжительного стресса. Типичными проявлениями ЛИГБ можно считать: развитие «порочного круга» ЛА, «изнашивание» со временем эффекта ненаркотических анальгетиков и переключение пациента на опиоидные препараты с формированием в конечном итоге тяжелой анальгетической и опиатной зависимости, прием обезболивающих «впрок» (на стадии слабой ГБ) и в ночное время.

Заслуживает обсуждения вопрос о том, может ли тяжелая ЛИГБ создавать предпосылки для формирования симптомов когнитивной дисфункции, которые были выявлены при осмотре пациента (жалобы на рассеянность, трудности запоминания и концентрации внимания, снижение скорости понимания обращенной речи, «отупение»), на которые жаловался наш пациент. Показано, что у пациентов с первичными цефалгиями легкие когнитивные нарушения, в частности снижение памяти, могут быть следствием повышенной тревоги [18]. По данным нейровизуализационных исследований у пациентов с ЛИГБ в головном мозге обнаруживались структурные, метаболические и функциональные изменения. Эти нарушения были выявлены во всех структурах болевого матрикса, включая зоны, контролируемые не толь-

ко сенсорную и эмоциональную составляющие переработки боли, но также когнитивную и связанную со вниманием [19].

Представляет интерес процесс лечения пациента. Первой особенностью можно считать низкую комплаентность «в ущерб себе»: отказ от госпитализации для проведения детоксикационного «моста» и от ведения дневника, несоблюдение графика телефонных визитов, отказ от приема основного профилактического средства (амитриптилина) в связи с его плохой переносимостью и самопроизвольное прекращение повторной детоксикации на 11-м месяце наблюдения после появления первого облегчения. Вторая особенность — неполное «волнообразное» облегчение состояния после повторных парентеральных детоксикаций без основного профилактического лечения амитриптилином. Последняя детоксикация и пероральный прием преднизолона в конечном итоге привели к существенному улучшению, хотя и не к полному отказу от обезболивающих.

Особенностью, которую мы использовали при оценке тяжести ЛА/ЛИГБ, можно считать тот факт, что наряду с *числом дней с приемом анальгетиков в месяц* (основной диагностический критерий ЛИГБ) мы принимали во внимание и *число доз анальгетиков, принимаемых пациентом в день с ГБ и в месяц*. Насколько нам известно, ранее подсчет числа доз «виновных» обезболивающих, принимаемых пациентами с ЛИГБ в месяц, не проводился.

В современной классификации ЛИГБ (раздел 8.2 МКГБ-3) критерий «число доз обезболивающих, принимаемых в месяц» отсутствует, так же как и градация тяжести ЛА. На наш взгляд, этот критерий может быть полезен при оценке степени тяжести ЛА/ЛИГБ, как и степени риска / скорости хронизации ГБ. Так, например, если пациент использует обезболивающие препараты менее 10 дней в месяц (например, 8 дней в месяц), но в каждый из дней с ГБ принимает не одну, а две или три дозы обезболивающих средств (т. е. более 20 доз в месяц), он формально не соответствует диагностическим критериям ЛИГБ, хотя явно имеет ЛА. Второй пример: пациент имеет 12 дней с приемом комбинированных анальгетиков в месяц, что соответствует критериям ЛИГБ, но принимает по одной дозе в сутки (т. е. 12 доз в месяц). Можно ли с уверенностью сказать, что в первом случае риск формирования ЛИГБ будет меньше, чем во втором?

Таким образом, мы предполагаем, хотя и не настаиваем на предположении, что критерий «*число доз обезболивающих препаратов в месяц*» может иметь некоторое клиническое значение и давать возможность оценивать степень тяжести ЛИГБ, а не только констатировать ее наличие, как параметр «*число дней с приемом обезболивающих*». Допустимо также предположение, что тяжесть ЛИГБ может быть связана и с длительностью злоупотребления. В описанном случае ЛИГБ существовала на протяжении нескольких лет.

Заслуживают особого внимания продолжительные (до 24 ч) ничем не купирующиеся эпизоды усиления ГБ до крайне интенсивной, с изнуряющей тошнотой, появившиеся у пациента в период максимального злоупотребления опиоидными анальгетиками. Вышеописанные проявления не являются типичными ни для клинической картины

ГБН, ни для картины ЛИГБ; их мигренозная природа также была исключена в ходе тщательного клинического интервью. В связи с этим мы выдвинули предположение, которое не высказывалось ранее, а именно: не могут ли эти эпизоды представлять собой патологическую клиническую реакцию на ежедневный прием в течение продолжительного времени огромного числа доз наркотических анальгетиков (30 дней в месяц, в среднем 10 доз в сутки, т. е. в среднем более 300 доз в месяц) и не могут ли они, по аналогии с мигренозным статусом, быть расценены как повторные статусы ЛИГБ?

Предположение о том, что вышеупомянутые эпизоды тесно связаны с тяжестью ЛА и могут представлять собой повторные статусы ЛИГБ, подтверждается дальнейшим наблюдением за пациентом: с момента проведения первой детоксикации и по мере уменьшения тяжести ЛИГБ эти эпизоды больше не повторялись.

Возникает вопрос, почему аналогичные возможные статусы ЛИГБ ранее не описывались в литературе? Возможно, потому что они развиваются только при длительном ежедневном приеме очень большого числа доз анальгетиков, а такие случаи встречаются не часто. Именно поэтому, на наш взгляд, при расспросе пациентов с подозрением на ЛА и ЛИГБ вопрос о «числе доз обезболивающих в месяц» является немаловажным, так же как и уточнение продолжительности злоупотребления (месяцы, годы).

Мы не настаиваем на изложенных предположениях, однако считаем необходимым высказать их, как заслуживающие внимания в интересах дальнейшего изучения проблемы ЛА/ЛИГБ при первичных цефалгиях. Именно поэтому мы также выдвигаем предположение, что уточнение числа доз, принимаемых пациентами с хронической ежедневной ГБ в сутки и в среднем в месяц, и продолжительность ЛА могут иметь значение для установления тяжести ЛА/ЛИГБ.

В качестве ограничений этого наблюдения следует назвать отсутствие данных дневника ГБ и точного числа потребляемых анальгетиков в связи с отказом пациента заполнять дневник, а также информации о выраженности коморбидных психических нарушений, в частности о наличии и степени депрессии и тревоги.

Заключение

Таким образом, описанный нами клинический пример, во-первых, иллюстрирует формирование тяжелой ЛИГБ у пациента с ХГБН без дисфункции перикраниальных мышц. Во-вторых, впервые предполагается возможность развития статуса и, возможно, повторных статусов ЛИГБ на фоне крайне тяжелого и длительного ЛА с приемом огромного числа доз анальгетиков в месяц. В-третьих, представленный клинический случай заставляет задуматься о целесообразности при расспросе пациентов с ЛА принимать во внимание не только «*число дней в месяц*», но и критерий «*число доз в месяц с приемом обезболивающих средств*», а также длительность злоупотребления. Наконец, мы также обсуждаем целесообразность введения понятия и клинической оценки «*степени тяжести ЛА/ЛИГБ*», что, возможно, может иметь значение для скорости хронизации и наступления эффективности терапии первичных цефалгий.

1. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:301-7. doi: 10.1007/s11916-009-0048-3
2. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. *Headache.* 2019 Mar;59(3):306-38. doi: 10.1111/head.13459
3. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia.* 2020;40(5):503-16. doi: 10.1177/0333102419883355
4. Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol.* 1982;33:335-41.
5. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol.* 2007;20(3):326-30. doi: 10.1097/wco.0b013e328136c21c
6. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache.* 2008;48:1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
7. Артеменко АР, Куренков АЛ. Хроническая мигрень. Москва: ИД «АБВ-пресс»; 2012. 488 с. [Artemenko AR, Kurenkov AL. *Khronicheskaya migren'* [Chronic migraine]. Moscow: ID «ABV-press»; 2012. 488 p. (In Russ.)].
8. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache.* 2003;43:179. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x
9. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology.* 2004;62(8):1338-42. doi: 10.1212/01.WNL.0000120545.45443.93
10. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2010;11(4):289-99. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0
11. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res.* 2014;7:367-78. doi: 10.2147/JPR.S46071
12. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Apr;5(2):87-99. doi: 10.1177/2042098614522683
13. Linde M, Gustavsson A. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
14. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2
15. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2017;390:1211-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
16. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
17. Сергеев АВ, Мещерина МИ, Табеева ГР. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011;3(3):21-8. [Sergeev AV, Meshcherina MI, Tabeeva GR. Headache associated with excessive usage of analgesics: clinical-psychological and neurophysiological analysis, and specifics of the period of the period of drug withdrawal. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2011;3(3):21-8 (In Russ.)].
18. Latysheva N, Filatova E, Osipova D, Danilov AV. Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Mar 30. pii: S0004-282X2020005007201. doi: 10.1590/0004-282X20190159
19. Lai TH, Wang SJ. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:1. doi: 10.1007/s11916-018-0661-0

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 3.04.2020/10.06.2020/19.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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.

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>
 Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
 Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>

Синдром кубитального канала под маской остеохондроза позвоночника

Головачева А.А.¹, Головачева В.А.¹, Юсупова Р.М.¹, Щеглова Н.С.², Зонов М.Г.², Башлачев М.Г.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины и ²Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Синдром кубитального канала (СКК) — вторая по частоте компрессионная мононевропатия, для которой существует эффективное лечение. К факторам риска СКК относятся повторные сгибания руки в локтевом суставе и длительное сгибание руки с опорой на локоть. Диагноз СКК устанавливается на основании клинической картины заболевания, данных неврологического осмотра, результатов электронейромиографии и ультразвукового исследования. Симптомы заболевания быстро прогрессируют, поэтому ранняя диагностика СКК и своевременное лечение имеют большое значение для выздоровления пациента. К сожалению, пациенты с СКК нередко наблюдаются с ошибочным диагнозом дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Представлено наблюдение эффективного лечения пациента молодого возраста, который длительно страдал СКК и имел ошибочный диагноз остеохондроза позвоночника. Через 6 мес после хирургического лечения (декомпрессия и неврлиз левого локтевого нерва) у пациента восстановились чувствительность и движения в кисти. Обсуждаются вопросы диагностики и ведения пациентов с СКК. Сделан вывод о необходимости дальнейших исследований по оценке предикторов эффективного хирургического лечения пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: синдром кубитального канала; диагностика; лечение.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева АА, Головачева ВА, Юсупова РМ и др. Синдром кубитального канала под маской остеохондроза позвоночника. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):79–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-79-83

Cubital tunnel syndrome masked by spinal osteochondrosis

Golovacheva A.A.¹, Golovacheva V.A.¹, Yusupova R.M.¹, Shcheglova N.S.², Zonov M.G.², Bashlachev M.G.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cubital tunnel syndrome (CTS) is the second most common compression mononeuropathy that is effectively treated. The risk factors for CTS include repetitive arm flexion at the elbow joint and prolonged arm flexion with support on the elbow. The diagnosis of CTS is based on its clinical presentations, the data of neurological examinations, and the results of electroneuromyography and ultrasound examination. The symptoms of the disease progress quickly, therefore the early diagnosis of CTS and its timely treatment are of great importance for the patient's recovery. Unfortunately, patients with CTS are often observed to be erroneously diagnosed with degenerative and dystrophic spinal changes. The paper presents an observation of effective treatment in a young patient who has been suffering from CTS for a long time and been erroneously diagnosed with spinal osteochondrosis. Six months after surgical treatment (for decompression and neurolysis of the left ulnar nerve), the patient regained hand sensitivity and movement. It is concluded that further investigation is necessary to assess predictors of effective surgical treatment in patients with this disease.

Keywords: cubital tunnel syndrome; diagnosis; treatment.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva AA, Golovacheva VA, Yusupova RM, et al. Cubital tunnel syndrome masked by spinal osteochondrosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020; 12(4):79–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-79-83

Синдром кубитального канала (СКК) — вторая по частоте компрессионная мононевропатия [1]. К факторам риска СКК относятся повторные сгибания руки в локтевом суставе и длительное сгибание руки с опорой на локоть [2]. Диагноз СКК устанавливается на основании клинической картины заболевания, данных неврологического осмотра, результатов электронейромиографии (ЭНМГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) [1]. Симптомы заболевания быстро прогрессируют, поэтому ранняя диагностика СКК и своевременное лечение имеют большое значение для вы-

здоровления пациента [3]. К сожалению, СКК часто не диагностируется, пациентам ставятся неправильные диагнозы, назначается неэффективное лечение, что приводит к прогрессированию заболевания и нетрудоспособности пациентов.

Стратифицированный подход к лечению СКК позволяет эффективно помочь пациентам даже с длительным течением заболевания. Приводим клинический пример успешного ведения пациента молодого возраста с длительно существующим СКК.

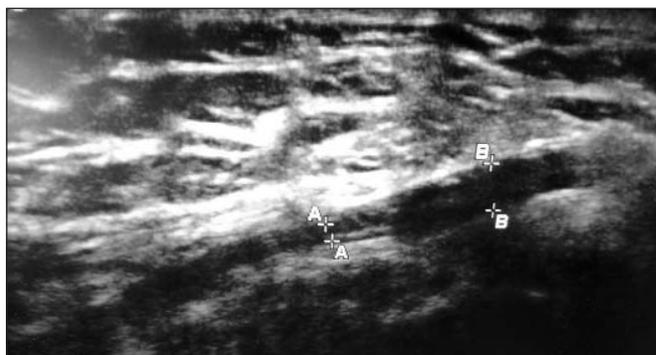
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент У., 27 лет, жаловался на постоянное чувство онемения и покалывания в IV, V пальцах левой кисти, трудности сгибания V пальца, ощущение «неловкости» в левой кисти, небольшое похудание левой кисти, ощущение «тяжести» и болезненности в левом локтевом суставе.

Пациент работает электромехаником, образование высшее техническое. Интенсивно занимается спортом, подтягивается на турнике. Практически ежедневно водит машину и имеет привычку опираться левым локтем на дверь автомобиля во время езды. Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. В анамнезе соматических заболеваний не выявлено.

Впервые ощутил онемение IV, V пальцев левой кисти 1,5 года назад после длительного нахождения за рулем. Сначала ощущение онемения возникало только по утрам, примерно 1–2 раза в неделю, и проходило после сгибания/разгибания IV, V пальцев кисти. За последние 6 мес ощущение онемения по утрам участилось до 3–4 раз в неделю, мизинец левой кисти стал «плохо сгибаться». В связи с этим пациент обратился за помощью в поликлинику по месту жительства, где неврологом была назначена рентгенография шейного отдела позвоночника. На основании результатов исследования был установлен ошибочный диагноз «Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Левосторонняя радикулопатия C₇–V₁». Были назначены витамины группы B и физиотерапия, которые не принесли облегчения состояния. В течение последних 2 мес онемение IV, V пальцев стало постоянным, появилось ощущение «неловкости» в левой кисти при совершении действий, требующих мелкой моторики (например, застегивание пуговиц на одежде, письмо), похудание левой кисти, ощущение «тяжести» и болезненности в локтевом суставе правой руки.

Обратился в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с вышеописанными жалобами. При неврологическом осмотре выявлено ослабление болевой, температурной и вибрационной (до 6 баллов по градуированному камертону) чувствительности по мононевропатическому типу в области левой кисти (V палец, медиальная поверхность IV пальца). Положительные тесты на сгибание локтевого сустава, Тинеля, на сдавление локтевого нерва. Выявлены двигательные нарушения: неточность движения IV и V пальцев левой кисти при поочередном прикосновении большого пальца к подушеч-



УЗИ локтевого нерва у пациента У., 27 лет, с СКК. Продольное сечение локтевого нерва на уровне локтевого сустава (кубитального канала). А–А – патологическое утолщение нерва при входе в кубитальный канал; В–В – ампулярное расширение в кубитальном канале

кам II–V пальцев кисти; замедленность при синхронном сгибании и разгибании IV и V пальцев левой кисти; замедленность движения IV и V пальцев левой кисти при одновременном отведении и приведении пальцев кисти; положительный симптом Фромента, положительный симптом Вартенберга. На левой кисти выявлено легкое похудание мышц гипотенара. Проба на сгибание и разгибание руки в локтевом суставе не выявила смещения локтевого нерва относительно медиального надмыщелка.

После изучения истории заболевания, проведения соматического и неврологического осмотра был составлен план дополнительного обследования пациента:

- 1) ЭНМГ левого локтевого нерва для определения уровня повреждения нерва, оценки функции локтевого нерва по скорости распространения возбуждения (СРВ) и амплитуде потенциала действия;
- 2) УЗИ левого локтевого нерва с целью выявления компрессии локтевого нерва, оценки состояния нерва и окружающих тканей и исключения специфического генеза компрессионной невропатии.

С помощью ЭНМГ исследованы двигательные и чувствительные волокна левого локтевого нерва. По данным исследования определено поражение двигательных волокон по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу: амплитуда М-ответа 0,9–1,4 мВ (норма >4,5 мВ), СРВ на отрезке подмышка–локоть – 45,0 м/с, на отрезке ниже локтя – 30,0 м/с (норма >50 м/с). Наиболее значимое снижение СРВ по двигательным волокнам левого локтевого нерва установлено на уровне локтевого сустава, что свидетельствует о сдавлении локтевого нерва в области кубитального канала. Также по данным исследования выявлено поражение чувствительных волокон: S-ответ не проводился, что свидетельствует о грубом аксональном поражении чувствительных волокон правого локтевого нерва.

Таким образом, у пациента выявлено поражение двигательных и чувствительных волокон левого локтевого нерва в области кубитального канала.

С помощью УЗИ проведен осмотр левого локтевого нерва в дистальном отделе плеча, предплечья, в кубитальном канале, в проксимальном отделе предплечья. Обнаружены признаки компрессии левого локтевого нерва на уровне локтевого сустава по типу кубитального туннельного синдрома (см. рисунок):

- на уровне медиального надмыщелка плеча, перед входом в кубитальный канал – нерв неравномерно утолщен, контуры нерва неровные, оболочка нерва уплотнена, гиперэхогенная, дифференцировка на волокна сглажена, эхогенность снижена, размер 0,74×0,37 см, площадь – 0,22 см²;
- в кубитальном канале – высота нерва локально снижается до 0,22 см, дифференцировка на волокна сглажена. Дистальнее – структура нерва восстанавливается, площадь поперечного сечения – 0,08 см²;
- на плече, предплечье, в канале Гийона патологии локтевого нерва не обнаружено;
- при сгибании и разгибании руки в локтевом суставе не выявлено смещения локтевого нерва относительно медиального надмыщелка.

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительных исследований поставлен клинический диагноз: «Синдром кубитального канала слева. Компрессионно-ишемическая нев-

ропатия левого локтевого нерва». Согласно классификации степеней тяжести СКК пациенту поставлена умеренная степень, поскольку нет выраженных атрофий и «когтивной кисти» [4]. В соответствии с классификацией нестабильности локтевого нерва у пациента наблюдается 0-я степень, так как при сгибании и разгибании руки в локтевом суставе локтевой нерв остается в своей анатомической борозде по данным осмотра и УЗИ [5].

Учитывая идиопатический характер СКК, умеренную степень тяжести, отсутствие подвывихов или вывихов локтевого нерва, пациенту показано хирургическое лечение в виде простой декомпрессии и невролиза левого локтевого нерва в области кубитального канала из открытого доступа, в ходе которой рассекают связку Осборна и освобождают нерв от рубцовых сращений с окружающими тканями. Было проведено данное лечение, послеоперационных осложнений не наблюдалось. При выписке из клиники пациенту были даны рекомендации не носить тяжести в течение 1 мес после операции, а в дальнейшем минимизировать компрессию на левый локтевой нерв (например, не опираться левым локтем на твердые поверхности, избегать длительных и частых сгибаний в локтевом суставе, не спать на согнутой руке).

Через 1 мес после операции пациент отметил улучшение чувствительности и мелкой моторики в левой кисти. Через 3 мес восстановились чувствительность и мелкая моторика в левой кисти. По данным УЗИ не наблюдалось признаков сдавления локтевого нерва. К 6-му месяцу наблюдения пациент отметил восстановление объема мышцы гипотенара левой кисти. Он сообщил, что в течение 6 мес после операции соблюдал рекомендации по двигательной активности в левой руке. Пациент продолжает работать, водить машину, заниматься спортом и вести активный образ жизни.

Обсуждение

Наиболее распространенные факторы риска СКК — это частое сгибание и разгибание руки в локтевом суставе, длительное положение руки в согнутом положении с опорой на локоть [2]. В данном клиническом примере выявлены те виды деятельности, которые сопровождаются перечисленными движениями и положениями руки: подтягивание на турнике, вождение машины с опорой левым локтем на дверь автомобиля во время езды, манипуляции с электромеханическими приборами. Ввиду того что перечисленные нагрузки на область локтя продолжались в течение нескольких лет, отсутствовала гигиена физических нагрузок, у пациента развился СКК.

Представленный клинический случай демонстрирует типичную клиническую практику ведения пациентов с СКК. Пациенту при обращении в поликлинику был поставлен ошибочный диагноз «Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Левосторонняя радикулопатия C_{v-vi}» и назначено неадекватное лечение (витамины группы В и физиотерапия). Симптомы СКК продолжали прогрессировать, и пациент не получал адекватной медицинской помощи в течение 1,5 года. В нашей стране наблюдается гипердиагностика остеохондроза [6]. К сожалению, часто отсутствует понимание, что такое остеохондроз. Ошибочный диагноз «остеохондроз позвоночника» устанавливается пациентам с туннельными невропатия-

ми (СКК, синдром карпального канала), мигренью, головной болью напряжения, скелетно-мышечной болью, тревожными расстройствами, первичными вестибулопатиями [7–10]. В 80-е годы прошлого века Я.Ю. Попелянский сформулировал следующее определение остеохондроза: «...полифакториальное дегенеративное заболевание двигательного сегмента, поражающее первично межпозвоночный диск, а вторично — другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему» [11]. У многих врачей сложилось неправильное представление, что остеохондроз — это все дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника [6]. Ошибочно считают, что грыжи межпозвоночных дисков и дискогенные радикулопатии — это проявления остеохондроза позвоночника [12]. Однако в Международной классификации болезней 10-го пересмотра грыжи дисков, радикулопатии обозначаются определенными кодами и являются самостоятельными нозологиями [13]. В современной англоязычной литературе «остеохондроз позвоночника» не считается причиной онемения в руках, боли в спине и шее, головной боли, головокружения [6]. Остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, наблюдается в разной степени у всех людей и существенно нарастает с возрастом. Поэтому если пациенту ранее был установлен «остеохондроз позвоночника», то необходимо провести ревизию этого диагноза [10]. После этого в преобладающем большинстве случаев будут выявлены другие заболевания, объясняющие жалобы пациента.

Неправильная диагностика приводит к тому, что у пациентов формируются ошибочные представления о своем состоянии, происходит катастрофизация симптомов [10, 14]. Неадекватное лечение не приносит облегчения состояния, что пациент ошибочно интерпретирует как «наличие тяжелого, трудноизлечимого заболевания». Важное практическое значение имеет не только правильная диагностика, но и информирование пациента о причинах и методах лечения заболевания [15]. Разъяснение описанному в настоящей работе пациенту причин СКК, факторов риска, методов лечения и профилактики рецидивов позволило сформировать у него правильные представления о своем состоянии и высокую приверженность терапевтическим рекомендациям.

Витамины группы В, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, физиотерапия, массаж часто назначаются при СКК, при этом они не относятся к эффективным методам лечения данного заболевания [16]. Консервативная терапия может назначаться при легкой степени СКК, когда симптомы являются эпизодическими и нет субъективных жалоб на слабость в кисти [4]. К эффективным консервативным методам лечения СКК относятся только информирование пациента о неблагоприятных для локтевого нерва позах и движениях руки, шинирование или наложение ортеза на область локтя в период сна и специальная лечебная гимнастика — «упражнения на скольжение локтевого нерва» [15]. К сожалению, в реальной практике пациентам с СКК часто устанавливаются неправильные диагнозы, назначается неэффективное лечение, и пациенты обращаются к нейрохирургам на поздних стадиях СКК, с выраженной атрофией мышц кисти.

Чем раньше поставлен диагноз СКК и назначено рациональное лечение, тем лучше прогноз в отношении выздоровления [17]. При легкой степени тяжести СКК рекомендуется консервативное лечение, при тяжелой – хирургическое лечение [4]. При умеренной степени тяжести СКК, которая наблюдалась у представленного пациента, терапевтический подход продолжает обсуждаться: одни эксперты предлагают назначать консервативные или малоинвазивные методы (блокады с глюкокортикоидами), другие – считают целесообразным оперативное вмешательство [16, 18]. На представленном клиническом примере продемонстрирован современный стратифицированный подход к диагностике и лечению СКК, который позволяет с наибольшей вероятностью эффективно помочь пациенту [1, 4, 5]. В процессе обследования пациента была установлена умеренная степень тяжести СКК, исключена нестабильность локтевого нерва на уровне кубитального канала с помощью тщательного неврологического осмотра, ЭНМГ и УЗИ. Поскольку тактика ведения пациента с умеренной степенью СКК продолжает обсуждаться [19], для определения оптимального метода лечения пациента была выбрана специальная система алгоритмов терапии, разработанная и опубликованная Peter Tang в 2017 г. [5]. Было назначено хирургическое лечение – простая декомпрессия и невролиз левого локтевого нерва в области кубитального канала из открытого доступа. Для хирургического лечения СКК разработано несколько видов операций, проводятся сравнительные исследования по оценке их эффективности [15]. Простая декомпрессия с невролизом – операция, которая имеет наименьший риск развития послеоперационных осложнений и оптимальна при

СКК со стабильным положением локтевого нерва в кубитальном канале [20].

Несмотря на длительное (1,5 года) течение СКК и наличие небольшого похудания мышц кисти, проведенное лечение оказалось эффективным. К 6-му месяцу наблюдения восстановились чувствительность и сила мышц в кисти, пациент продолжил вести активный образ жизни и заниматься спортом. Возможно, столь выраженный положительный эффект от лечения связан с молодым возрастом пациента, отсутствием у него хронических заболеваний и высокой приверженности рекомендациям по движениям и позам левой руки.

Таким образом, длительное время у представленного пациента симптомы СКК ошибочно расценивались как проявления остеохондроза и радикулопатии. В связи с этим пациент не получал адекватного лечения и симптомы болезни прогрессировали. Правильный подход к диагностике и лечению СКК позволил эффективно помочь пациенту. Продемонстрирован клинический пример успешного ведения пациента с СКК умеренной степени тяжести и стабильным положением локтевого нерва. Подход к лечению СКК умеренной степени остается предметом дискуссий, но использование специального алгоритма лечения, предложенного Peter Tang, позволило определить оптимальную тактику лечения пациента. Вероятно, молодой возраст пациента, отсутствие сопутствующих хронических заболеваний и высокая приверженность рекомендациям по движениям и позам руки после операции позволили пациенту восстановить чувствительность и полноценную двигательную активность в левой кисти. Необходимы дальнейшие исследования по оценке предикторов эффективного хирургического лечения пациентов с данным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spies CK, Löw S, Langer MF, et al. Cubital tunnel syndrome: Diagnostics and therapy. *Orthopade*. 2017;46(8):717-26. doi: 10.1007/s00132-017-3453-z
- Cutts S. Cubital tunnel syndrome. *Postgrad Med J*. 2007;83:28-31. doi: 10.1136/pgmj.2006.047456
- Folberg CR, Weiss AP, Akelman E. Cubital tunnel syndrome. Part I: Presentation and diagnosis. *Orthop Rev*. 1994 Feb;23(2):136-44.
- Gu Y. Current status and suggestion of clinical classification of carpal and cubital tunnel syndromes. *Zhongguo*. 2011;31:818-9.
- Tang P. The blocking flap for ulnar nerve instability after in situ release: technique and a grading system of ulnar nerve in stability to guide treatment. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2017;21(4):137-42. doi: 10.1097/BTH.000000000000168
- Парфенов В, Исайкин А. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov V, Isaykin A. *Bol' v nizhney chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)].
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimization of management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9 (In Russ.)].
- Гильвег АС, Парфенов ВА, Евзиков ГЮ. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 2):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-46-51 [Gilveg AS, Parfenov VA, Evzikov GYu. Carpal tunnel syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-46-51 (In Russ.)].
- Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):56-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60 [Antonenko LM, Parfenov VA. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56-60. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Головачева ВА. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Parfenov VA, Golovacheva VA. *Khronicheskaya bol' i ee lechenie v neurologii* [Chronic pain and its treatment in neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.)].
- Попелянский ЯЮ. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т. 3: Вертебральные и цервикомембранные синдромы шейного остеохондроза. Казань; 1981. 366 с. [Popelyanskiy YaYu. *Vertebrogennye zabolevaniya nervnoy sistemy. T. 3: Vertebral'nye i tservikomembranal'nye sindromy sheynogo osteokhondroza* [Vertebrogenic diseases of the nervous system. T. 3: Vertebral and cervicocomembrane syndromes of cervical osteochondrosis]. Kazan'; 1981. 366 p. (In Russ.)].

12. Исайкин АИ, Иванова МА, Кавелина АВ, Черненко ОА. Дискогенная боль в пояснице. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):88-94. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-88-94 [Isaikin AI, Ivanova MA, Kavelina AV, Chernenko OA. Lumbar discogenic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):88-94 (In Russ.)].
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр: Обновления 1998–2012. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html> [International Statistical Classification of Diseases and Health Problems; Revision 10: Updates 1998–2012. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>].
14. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 2):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32 (In Russ.)].
15. Caliandro P, La Torre G, Padua R, et al. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 15;11:CD006839. doi: 10.1002/14651858.CD006839.pub4
16. Adelaar RS, Foster WC, McDowell C. The treatment of the cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 1984;9a(1):90-5. doi: 10.1016/S0363-5023(84)80193-8
17. Trehan SK, Parziale JR, Akelman E. Cubital tunnel syndrome: diagnosis and management. *Med Health R I*. 2012;95(11):349-52.
18. Boone S, Gelberman R, Calfee R. The management of cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2015;40:1897-904. doi: 10.1016/j.jhssa.2015.03.011
19. Головачева ВА, Парфенов ВА, Головачева АА и др. Синдром кубитального канала: современные принципы диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):89-97. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-89-97 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Golovacheva AA, et al. Cubital tunnel syndrome: current principles of diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):89-97. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-89-97 (In Russ.)].
20. Bartels RH, Verhagen WI, van der Wilt GJ, et al. Prospective randomized controlled study comparing simple decompression versus anterior or subcutaneous transposition for idiopathic neuropathy of the ulnar nerve at the elbow: Part 1. *Neurosurgery*. 2005;56(3):522-30. doi: 10.1227/01.NEU.0000154131.01167.03

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2020/24.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Головачева В.А. <http://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Щеглова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Conflict of Interest Statement

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.

Зонов М.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1833-790X>

Бацлачев М.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0442-4770>

Изучение противосудорожного и ремиелинизирующего потенциала декскетопрофена на модели первично-генерализованных судорог у крыс

Громова О.А.^{1,2}, Демидов В.И.³, Калачева А.Г.³, Торшин И.Ю.^{1,2}, Гришина Т.Р.³, Богачева Т.Е.³

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Цель исследования — изучить влияние декскетопрофена на выраженность и тяжесть течения судорог на модели первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом у крыс; оценить нейропротекторное действие препарата.

Материал и методы. Исследование проведено на 72 белых крысах-самцах массой 200–300 г. В течение 5 дней животные получали декскетопрофен и/или препараты сравнения (габапентин, вальпроат натрия), после чего воспроизводилась модель судорог. Эффекты препаратов оценивались по комплексу неврологических тестов и результатов патогистологического исследования головного мозга.

Результаты и обсуждение. Декскетопрофен снижал тяжесть, длительность и количество первично-генерализованных судорог, потенцировал противосудорожные эффекты габапентина и вальпроата натрия. По результатам патогистологического и морфометрического исследования головного мозга крыс, декскетопрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов (27,2%; контроль — 55,7%), переводя их в обратимые изменения (47,7%; контроль — 21,8%).

Заключение. Проведенное исследование позволило сделать вывод, что декскетопрофен обладает умеренно выраженным нейропротекторным действием, подтвержденным неврологически и морфометрически.

Ключевые слова: судороги; демиелинизация; нейропротекция; вальпроат натрия; габапентин.

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

Для ссылки: Громова ОА, Демидов ВИ, Калачева АГ и др. Изучение противосудорожного и ремиелинизирующего потенциала декскетопрофена на модели первично-генерализованных судорог у крыс. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-84-90

Investigation of the anticonvulsant and remyelinating potential of dexketoprofen on a rat model of primary generalized seizures

Gromova O.A.^{1,2}, Demidov V.I.³, Kalacheva A.G.³, Torshin I.Yu.^{1,2}, Grishina T.R.³, Bogacheva T.E.³

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 117997, Russia;

³8, Sheremetevsky Prosp., Ivanovo 153012, Russia

Objective: to investigate the effect of dexketoprofen on the severity of seizures on a rat model of primary generalized seizures caused by thiosemicarbazide; to evaluate the neuroprotective effect of the drug.

Material and methods. The investigation was conducted on 72 male albino rats weighing 200–300 g. The animals were given dexketoprofen and/or comparison drugs (gabapentin, sodium valproate) for 5 days, after which the seizure model was reproduced. The effects of the drugs were evaluated from a set of neurological tests and the results of a histopathological examination of the brain.

Results and discussion. Dexketoprofen reduced the severity, duration, and number of primary generalized seizures and potentiated the anticonvulsant effects of gabapentin and sodium valproate. Histopathological and morphometric examinations of the rat brain showed that dexketoprofen inhibited the formation of irreversible neuronal changes (27.2%; control, 55.7%), by transferring them into reversible changes (47.7%; control, 21.8%).

Conclusion. The investigation made it possible to conclude that dexketoprofen had a moderate neuroprotective effect neurologically and morphometrically verified.

Keywords: seizures; demyelination; neuroprotection; sodium valproate; gabapentin.

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

For reference: Gromova OA, Demidov VI, Kalacheva AG, et al. Investigation of the anticonvulsant and remyelinating potential of dexketoprofen on a rat model of primary generalized seizures. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):84–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-84-90

Основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является ингибирование ферментов циклооксигеназ (ЦОГ2 и, в меньшей мере, ЦОГ1) [1, 2]. Ингибирование ЦОГ посредством НПВП тормозит синтез провоспалительных простагландинов и, следовательно, способствует уменьшению воспаления и боли. Однако существование центральных эффектов НПВП позволяет утверждать, что ферменты ЦОГ являются основными, но не единственными таргетными белками НПВП [3, 4]. В частности, анальгетическое действие НПВП может реализовываться посредством нейромедиаторных систем, которые напрямую не связаны с модуляцией метаболизма простагландинов [3–5].

С использованием новейшего направления постгенной фармакологии [6, 7], хемореактного моделирования [7–9], в работе [10] были представлены результаты хемореактного анализа центральных механизмов нескольких НПВП (декскетопрофен, кетопрофен, ацеклофенак, лорноксикам). Результаты показали, что центральное действие этих НПВП может быть обусловлено ингибированием NMDA- и AMPA-рецепторов и транспортера обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). При этом положительные центральные эффекты были наиболее выражены для декскетопрофена. Противовоспалительное и противоболевое действие декскетопрофена может осуществляться также модуляцией метаболизма лейкотриенов и энкефалинов, ингибированием металлопротеиназ и глутаматных рецепторов [11].

В частности, результаты хемореактного анализа показали, что декскетопрофен может регулировать активность глутаматных NMDA-рецепторов. Как известно, повышенное высвобождение глутамата и более высокая активность NMDA-рецепторов наблюдаются при ишемии головного мозга и связаны с усилением болевых ощущений. NMDA-рецепторы типа «дзета-1» в большей степени ингибировались декскетопрофеном и ацеклофенаком [50% ингибирующая концентрация (IC₅₀) 465–480 нМ], чем другими НПВП (IC₅₀=1050–1060 нМ). NMDA-рецепторы типа «Grin1a/Grin2a» ингибировались преимущественно декскетопрофеном (IC₅₀=444 нМ, остальные молекулы НПВП – 1016–1242 нМ). Хемореактный анализ также показал, что исследованные НПВП могут ингибировать глутаматный AMPA-рецептор, причем наиболее эффективным ингибитором также являлся декскетопрофен (IC₅₀=334,9 нМ, остальные НПВП – 707–1109 нМ), который ингибировал AMPA-рецептор на 43,7% (остальные НПВП – на 16–24%) [10].

Ингибирование декскетопрофеном глутаматных рецепторов позволяет предположить, что данная молекула может проявлять нейротекторные свойства. В настоящей работе для исследования нейротекторных (и, в частности, ремиелинизирующих) эффектов декскетопрофена была использована экспериментальная модель первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом [12]. Для данной модели характерно формирование яркой картины неврологического дефицита [13–15]. Были проведены неврологические тесты и оценка патоморфологических изменений головного мозга, включая гистологические исследования нервной ткани с целью количественной оценки повреждения нейроцитов (в том числе нейродегенеративных изменений миелиновых оболочек).

Материал и методы. Исследование было проведено на 72 белых крысах-самцах массой 200–300 г. Животные были разделены на 8 групп: 1-я (n=6) и 8-я (n=6) группы – интактный контроль; 2-я группа (n=10) – контроль с воспроизведением первично-генерализованных судорог. В 3-й (n=10), 4-й (n=10) и 5-й (n=10) группах животные получали декскетопрофен (Фламадекс, 6,3 мг/кг) в течение 5 дней, в 4-й и 6-й (n=10) группах – габапентин (300 мг/кг), в 5-й (n=10) и 7-й (n=10) группах – вальпроат натрия (50 мг/кг) в течение 5 дней. По истечении 5 дней в группах 2–7 осуществлялось воспроизведение модели судорог.

В экспериментальных группах была воспроизведена модель судорог путем введения тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг внутривенно (28 мг/кг – ЭД97, т. е. доза, вызывающая судороги и гибель у 97% животных). Оценку противосудорожного эффекта декскетопрофена, габапентина, вальпроата натрия проводили по изменениям латентного времени первого судорожного приступа, по наличию судорог и гибели животных. Во всех группах в течение 90 мин регистрировали латентное время до первого судорожного приступа, количество, характер судорог (вздрагивание, маневный бег, клонические судороги, тонико-клонические судороги с боковым положением, тоническая экстензия, тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью) и летальность животных [16].

В 8-й группе было проведено исследование эффектов более длительного приема декскетопрофена (2 нед) на состояние интактных животных. В этой группе животные получали декскетопрофен (Фламадекс, доза 6,3 мг/кг массы) в течение 14 дней, после чего исследовались показатели ориентировочно-исследовательского поведения.

Оценка ориентировочно-исследовательского поведения осуществлялась в тесте «открытое поле», при этом учитывались перемещение крысы по темным и светлым квадратам, вертикальная активность, груминг и количество болюсов, а также регистрировалась частота заглядываний в «норки». Поведение животных под влиянием тестируемых веществ исследовали в течение 3 мин в моделирующем депрессию тесте Порсолта, при котором крысы плавали в замкнутом сосуде при температуре воды 21 °С. При плавании в отсутствие выхода у крыс предполагалось развитие острой депрессии, характеризующейся периодами пассивного плавания. Оценивалась динамика основных показателей теста (латентный период первого «зависания» животных в воде, время активного и пассивного плавания), рассчитывали индекс депрессивности (отношение суммарного времени пассивного плавания животных к суммарному времени активного плавания).

Гистологические исследования. Патогистологическое исследование секционного материала (головного мозга крыс) проводилось на модели первично-генерализованных судорог у крыс, вызванных тиосемикарбазидом. Проводилось сравнение гистологического материала головного мозга получавших декскетопрофен крыс с моделью судорог с образцами мозга крыс контрольной группы.

Посредством краниотомии головной мозг извлекался целиком и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут с помощью фронтальных разрезов выделялись зона прецентральной извилины переднего мозга, мозжечок, ствол головного мозга. После вторичной фиксации и промывки материала проводка (обезжизни-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

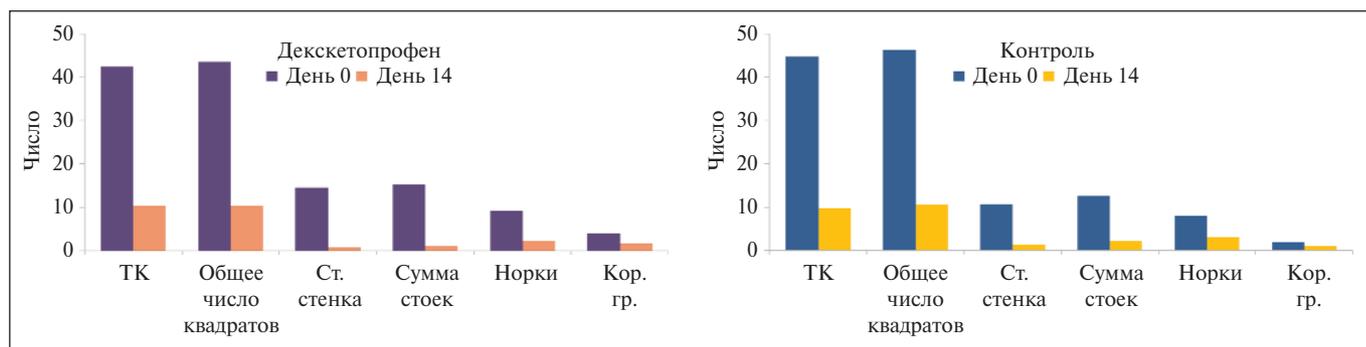


Рис. 1. Динамика достоверных изменений по тесту «открытое поле» при приеме декскетопрофена и в контроле. ТК – темные квадраты; ст. стенка – стойки на стенке; кор. гр. – короткий груминг

ние) нервной ткани осуществлялась с помощью 99% изопропилового спирта. В дальнейшем кусочки головного мозга заливались парафином и изготовленные на санном микротоме Microm гистологические срезы толщиной

5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании «БиоВитрум» (Россия) были окрашены по методу Ниссля и импрегнированы серебром.

Оценка патологических изменений головного мозга крыс при моделировании первично-генерализованных судорог учитывала степень расстройства кровообращения, повреждение проводящих путей, структурные изменения пирамидных нейронов коры полушарий переднего (большого) мозга и грушевидных нейронов (клеток Пуркинье) мозжечка.

Морфометрическое исследование гистологических срезов проводилось на анализаторе изображений BioVision (Vision Microscopy, Австрия) и заключалось в подсчете поврежденных грушевидных нейронов коры полушарий мозжечка в 10 различных полях зрения. Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа MC200 (Micros, Австрия) и цифровой окулярной камеры DCM900 (Великобритания).

Результаты. Сначала была проведена оценка эффектов долговременного (2 нед) применения декскетопрофена в группе интактных крыс (8-я группа) в сравнении с группой интактных животных, не получавших никаких препаратов (1-я группа). На 14-й день исследования в обеих группах достоверно уменьшились показатели горизонтальной двигательной активности (заходы в темные квадраты поля) и вертикальной двигательной активности (стойки животных на стенке). В 8-й группе (декскетопрофен) также снизились исследовательская активность и эмоциональность животных, судя по количеству заглядываний в норки и по числу событий короткого груминга (рис. 1).

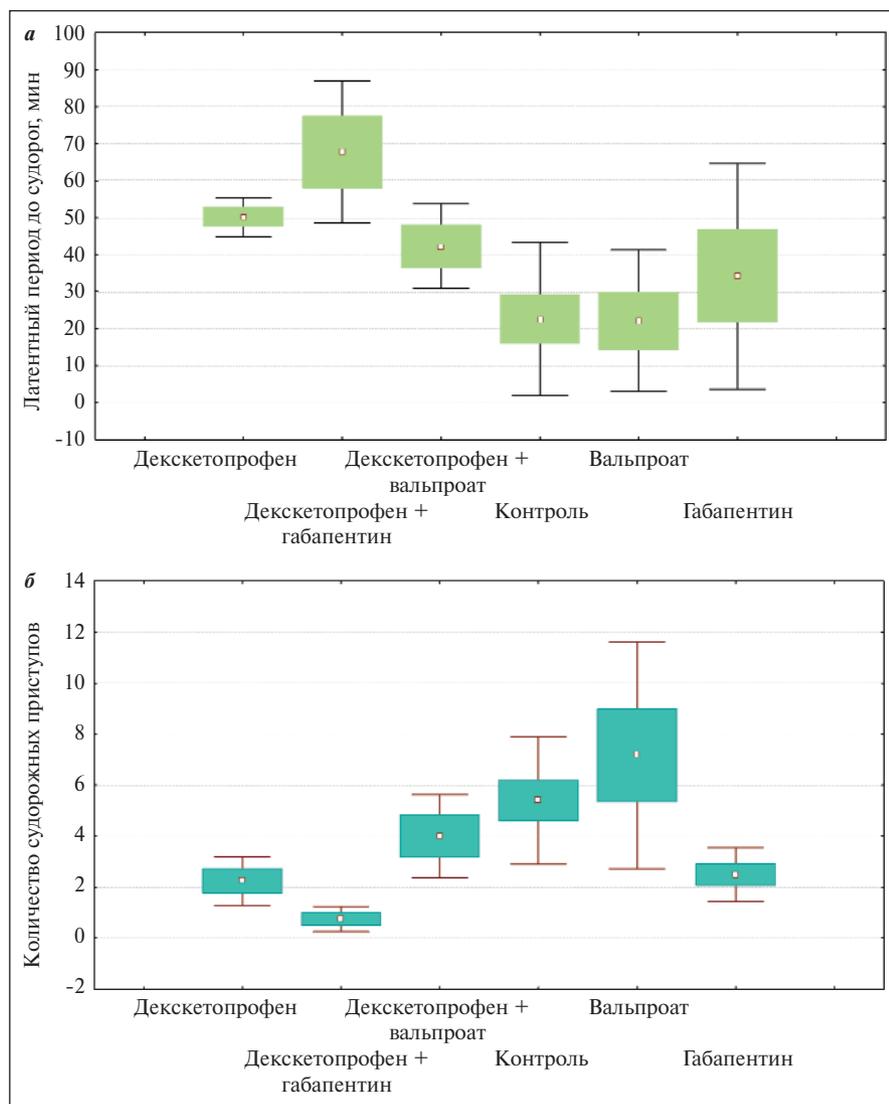


Рис. 2. Продолжительность латентного периода до судорог (а) и количество судорожных приступов (б) в группах сравнения

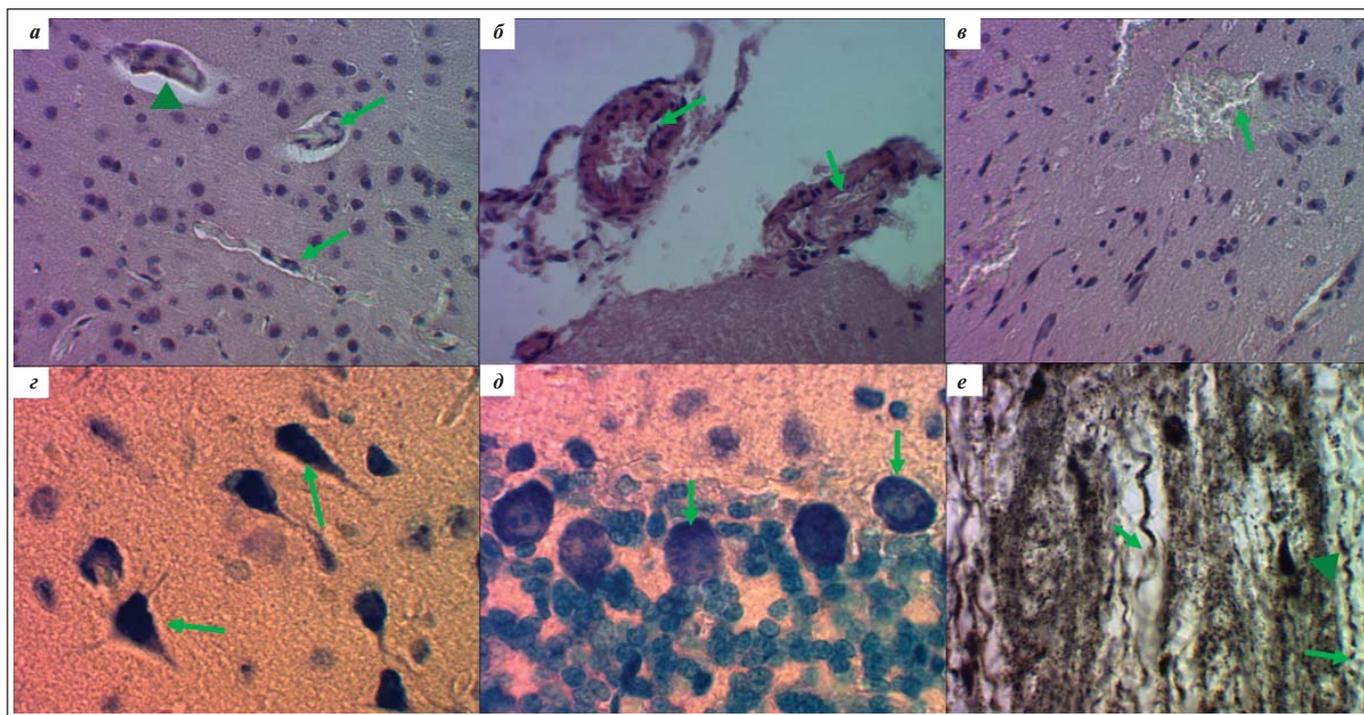


Рис. 3. Гистологическая картина поражений головного мозга после воспроизведения модели судорог (контроль)¹. Ув. 480 (а–г), 1200 (д, е), окраска гематоксилином и эозином (а–в), толуидиновым синим по Нисслю (г, д), серебром (е). а – гемостаз в сосудах микроциркуляторного русла (стрелки), периваскулярный отек нервной ткани коры полушарий переднего мозга (треугольник); б – спазм пиальных артерий; в – мелкоочаговое кровоизлияние в ствол головного мозга; г – пикнотичные гиперхромные пирамидные нейроны коры с набухшими аксонами; д – острое набухание грушевидных нейронов мозжечка с явлением кариолизиса; е – распад миелина нервных волокон паравентрикулярной зоны большого мозга (стрелки), варикозные утолщения окрашенных отрезков (треугольник)

По показателям теста принудительного плавания Порсолта в группе контроля достоверных различий исходно и на 14-й день наблюдения не выявлено (рис. 2). Длительный курсовой прием декскетопрофена значимо снизил количество периодов активного плавания у крыс.

Результаты проведенного исследования показали, что у 100% животных при введении тиосемикарбазида наблюдались первично-генерализованные судороги, проявляющиеся в виде вздрагивания, манежного бега, клонических судорог, тонико-клонических судорог с боковым положением, тонической экстензии. Курсовое применение препарата декскетопрофен на модели тиосемикарбазидных судорог достоверно увеличило латентный период до наступления судорог ($p=0,002$), снизило тяжесть судорожных приступов (по признаку «тоническая экстензия»; $p=0,002$), уменьшило длительность (от 15 ± 10 до 3 ± 2 с; $p=0,02$) и количество судорожных приступов ($p=0,014$; см. рис. 2). Судороги у этой группы животных менее выражены, длительность каждого приступа составила несколько секунд, при этом количество болосов было минимальным.

При оценке тяжести судорожной активности было выявлено, что у животных, которые получали противосудорожный препарат габапентин в указанной дозе, на модели тиосемикарбазидных судорог достоверно удлинялось латентное время до первого судорожного приступа ($p=0,04$),

уменьшалось количество судорожных приступов ($p=0,02$) по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей только вальпроат натрия.

При сравнении результатов группы крыс, которым вводили габапентин, и группы, получавшей габапентин + декскетопрофен, выявлены достоверно менее выраженные судороги, уменьшено количество приступов ($p=0,02$), снижена тяжесть судорог (признаки «манежный бег», «тонико-клонические судороги» и «тоническая экстензия»; $p<0,05$) и длительность судорожных приступов ($p=0,01$). При комбинации габапентин + декскетопрофен наблюдалось наименьшее количество судорожных приступов, в том числе при сравнении с животными, которым вводили только декскетопрофен ($p=0,04$). Летальность животных этой группы составила 25% (во всех остальных группах – от 70 до 100%).

В группе крыс, которые получали вальпроат натрия, в результате оценки тяжести судорог достоверных изменений по сравнению с контролем не наблюдалось. Сочетание декскетопрофена и вальпроата натрия достоверно ($p=0,01$) уменьшило длительность судорог по сравнению с контролем (2-я группа) и с группой животных, получавших только вальпроат натрия.

Результаты гистологического и морфометрического исследования образцов головного мозга. Во всех образцах мозга, полученных в контрольной группе (только модель судорог без применения препаратов, 2-я группа), выявлены нарушения кровообращения, характеризующиеся стазом эритроцитов в капиллярах, формированием фибриново-эритро-

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

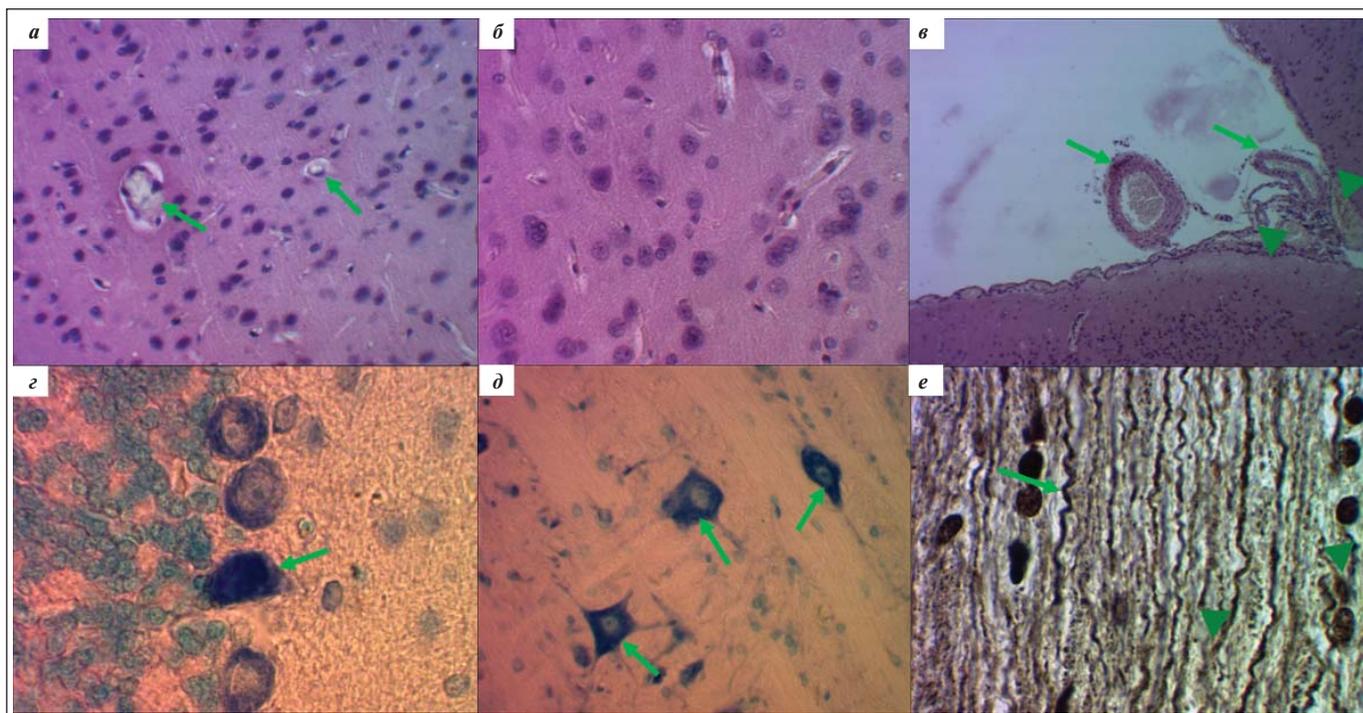


Рис. 4. Патогистологическое исследование головного мозга крыс, которые получали декскетопрофен. Ув. 480 (а–в), 1200 (г–е), окраска гематоксилином и эозином (а–в), толуидиновым синим по Нисслю (г, д), серебром (е). а – дилатация, полнокровие интрацеребральных венул; б – стаз эритроцитов в просветах капилляров, периваскулярный отек серого вещества переднего мозга; в – спазм пиальных артерий (стрелки), расширенные полнокровные вены мягкой мозговой оболочки (треугольники); г – фокальное необратимое повреждение грушевидного нейрона мозжечка; д – обратимые изменения нейронов ствола головного мозга; е – миелиновое волокно без повреждений (стрелки) на значительном протяжении, мелкоочаговая демиелинизация нервных волокон белого вещества полушария большого мозга (треугольник)

цитарных тромбов в просветах мелких вен серого и белого вещества головного мозга с развитием выраженного периваскулярного отека нервной ткани (рис. 3, а). Отмечалось спастическое состояние пиальных и интрацеребральных артерий (рис. 3, б). В условиях нарушения сосудистой проницаемости в первом и третьем наблюдениях контрольной группы выявлены мелкоочаговые кровоизлияния в нервной ткани ствола и полушарий мозжечка (рис. 3, в).

Исследование нервной ткани коры больших полушарий и мозжечка выявило преобладание ишемического типа повреждения нейронов тиосемикарбазидом. Во многих полях зрения обнаруживались целые группы пикноморфных и гиперхромных нейронов с набухшими, деформированными аксонами (рис. 3, г). Вместе с тем часть нейронов имели признаки набухания с очаговым хроматолизом, в единичных клетках наблюдался кариолизис (рис. 3, д). При оценке состояния миелиновых волокон выявлена мультифокальная демиелинизация, характеризующаяся неравномерной

окраской проводящих путей с участками варикозных утолщений в сохранившихся отрезках (рис. 3, е).

Патогистологическое исследование головного мозга крыс, которые получали декскетопрофен, показало, что расстройств кровообращения в микроциркуляторном русле характеризовались диффузно-очаговым гемостазом в капиллярах, полнокровием интрацеребральных и пиальных вен (рис. 4, а), умеренно выраженным перикапиллярным отеком нервной ткани коры и белого вещества больших полушарий и ствола головного мозга (рис. 4, б). Просвет экстрацеребральных артерий мышечного типа был умеренно сужен за счет стойкого спазма (рис. 4, в).

Анализ структурных изменений нейроцитов показал снижение количества необратимо поврежденных клеток по ишемическому типу (рис. 4, г); структурные изменения нервных клеток в большей степени носили обратимый характер в виде очагового слияния глыбок Ниссля в цитоплазме, умеренно выраженного набухания ядра и аксонального отростка (рис. 4, д). В 6 из 10 наблюдений исследование головного мозга позволило выявить отдельные зоны, где нейроны оставались неповрежденными. Миелиновые нервные волокна во многих полях зрения сохраняли четкие контуры, с единичными фокусами декхромирования (рис. 4, е).

По результатам патогистологического и морфометрического исследова-

Результаты патогистологического и морфометрического исследования, %

Группа	Неповрежденные нейроны	Обратимые изменения нейронов	Необратимые изменения нейронов
Контроль	22,5	21,8	55,7
Декскетопрофен	25,1	47,7	27,2

дования головного мозга можно сделать вывод, что при воспроизведении тиосемикарбазидной модели судорог декскетпрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов (27,2%; контроль – 55,7%), переводя их в обратимые изменения (47,7%; контроль – 21,8%; см. таблицу).

Обсуждение. Ранее хемореактомные анализы декскетпрофена указали на возможное нейропротекторное действие, обусловленное ГАМК-ергическим и антиглутаматными эффектами молекулы [6, 10, 11]. В настоящем исследовании получено экспериментальное подтверждение этих эффектов.

Длительный курсовой прием декскетпрофена значительно снизил количество периодов активного плавания у крыс. Однако животные спокойно удерживались на поверхности, не пытались выбраться из контейнера с водой, активно ныряли. Динамики индекса депрессии при этом не наблюдалось. Таким образом, при оценке неврологического статуса у крыс, которым предварительно вводили декскетпрофен, наблюдалось некоторое снижение ориентировочно-исследовательского поведения животных, что, возможно, связано с легким седативным эффектом этого вещества.

Сочетание декскетпрофена и вальпроата натрия достоверно ($p=0,01$) уменьшило длительность судорог по сравнению с контролем (2-я группа) и с группой животных, получавших только вальпроат натрия. Это вполне понятный эффект, так как возникновение первично-генерализованных судорог при введении тиосемикарбазиды связано с уменьшением содержания в мозге ГАМК вследствие торможения активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Вальпроат натрия, как противоэпилептическое средство, активирует фермент, катализирующий образование ГАМК, и ингибирует фермент инактивации ГАМК.

Таким образом, вальпроевая кислота способствует значительному накоплению ГАМК в головном мозге. Габапентин – антиконвульсант, используемый в терапии эпилепсии, а также для лечения невралгической боли. В тера-

певтических концентрациях габапентин непосредственно открывает ионные каналы для K^+ , не связывается с ГАМК, с бензодиазепиновыми, NMDA- и глициновыми рецепторами. Однако габапентин обладает способностью усиливать образование ГАМК. Повышение эффективности противосудорожных средств под влиянием декскетпрофена обусловлено, вероятно, его ГАМК-миметическим и антиглутаматными эффектами, которые также были показаны в хемореактомных анализах декскетпрофена [10, 11].

Результаты гистологического и морфометрического исследования образцов головного мозга подтвердили нейропротекторный эффект декскетпрофена. Декскетпрофен тормозил формирование необратимых изменений нейронов, переводя их в обратимые, частично уменьшая нарушения кровообращения с характерным стазом эритроцитов в капиллярах и формированием фибриново-эритроцитарных тромбов.

Заключение. Проведено исследование эффектов декскетпрофена на модели тиосемикарбазидных судорог. Исследование головного мозга крыс показало, что использованная модель воспроизведения первично-генерализованных судорог имела морфологическое подтверждение во всех случаях наблюдений и характеризовалась расстройством кровообращения, отеком нервной ткани, повреждением нейроцитов и демиелинизацией проводящих путей. Декскетпрофен (действующее вещество препарата Фламадекс) достоверно изменял течение первично-генерализованных судорог, вызванных введением тиосемикарбазиды, снижая их тяжесть, длительность и количество судорожных эпизодов. Более того, декскетпрофен потенцировал противосудорожное действие габапентина и, в меньшей степени, вальпроата натрия. По результатам патогистологического и морфометрического исследования головного мозга крыс, декскетпрофен проявлял умеренно выраженное нейропротекторное действие, снижая, в частности, степень повреждения миелиновых волокон головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dydyk AM, Givler A. Central Pain Syndrome. 2020 Apr 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31971703.
2. Vuilleumier PH, Schliessbach J, Curatolo M. Current evidence for central analgesic effects of NSAIDs: an overview of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Jul;84(7):865-70. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12607-1. Epub 2018 May 9.
3. Veltmeijer MTW, Veeneman D, Bongers CCCW, et al. The impact of central and peripheral cyclooxygenase enzyme inhibition on exercise-induced elevations in core body temperature. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017 May;12(5):662-7. doi: 10.1123/ijspp.2016-0382. Epub 2016 Sep 26.
4. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:577-84. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00038-2
5. Балашов АМ, Шахбазян ИЕ. Центральные механизмы анальгетического действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(2):47-53. [Balashov AM, Shakhbazyan IE. Central mechanisms of analgesic action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(2):47-53 (In Russ.).]
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных средств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):78-85. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika =*
7. Torshin IYu. Optimal dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23(2):319-27. doi: 10.1134/S1054661813020156
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(1):11-23. doi: 10.1134/S1054661814010209
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(2):196-208. doi: 10.1134/S1054661814020151

10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Хемореактомный анализ центральных механизмов нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):70-7. doi: 10.17116/jnevro202012001170 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Chemoreactome analysis of central mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):70-7. doi: 10.17116/jnevro202012001170 (In Russ.)].

11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):47-54. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54 [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54 (In Russ.)].

12. Громова ОА, Калачева АГ, Гришина ТР и др. Модуляция эффекта противосудорожных средств микронутриентами в эксперименте. РМЖ. 2016;24(13):874-8. [Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, et al. Modulating the effect of anticonvulsants with micronutrients in the experiment. *RMJ*. 2016;24(13):874-8 (In Russ.)].

13. Громова ОА, Калачева АГ, Гришина ТР и др. Нейротрофические пептиды церебролизина как основа противосудорожного потенциала препарата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(3):55-62. [Gromova OA, Kalacheva AG, Grishina TR, et al. Neurotrophic peptides of cerebrolysin as a basis for anticonvulsant effect of the drug. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3):55-62 (In Russ.)].

14. Калачева АГ, Богачева ТЕ, Громова ОА и др. Изучение эффектов магния оротата на модели первично-генерализованных судорог у крыс. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017;(4):7-11. [Kalacheva AG, Bogacheva TE, Gromova OA, et al. Study of the effects of magnesium orotate on a model of primary generalized seizures in

rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(4):7-11 (In Russ.)].

15. Калачева АГ, Громова ОА, Гришина ТР и др. Противосудорожные эффекты миоинозитола в сочетании с фолиевой кислотой в эксперименте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(9):56-61. doi: 10.17116/jnevro20161169156-61 [Kalacheva AG, Gromova OA, Grishina TR, et al. An experimental study of anticonvulsant effects of myo-inositol and folic acid. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):56-61. doi: 10.17116/jnevro20161169156-61 (In Russ.)].

16. Миронов АН, редактор. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2013. С. 235-50. [Mironov AN, editor. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for preclinical studies of drugs]. Part one. Moscow: Grif and K; 2013. P. 235-50 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 25.05.2020/23.06.2020/28.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Адаптивные морфофункциональные перестройки органов и систем при физических нагрузках, как модели реабилитационных мероприятий, после формирования тотальной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от состояния высшей нервной деятельности» (2018–2020), часть 2 «Проведение прикладных научных исследований». Сведения о выполняемых работах: уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006.

Исследование в части математической обработки полученных данных выполнено при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 18-07-01022 и № 18-07-00929.

Исследование в части анализа данных по демиелинизации выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-12-00175).

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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Демидов В.И. <https://orcid.org/0000-0001-2348-5793>
Калачева А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted within the state assignment topic «Adaptive morphofunctional rearrangements of organs and systems during physical activity as a model of rehabilitation measures after total cerebral hypoxia in rats according to the higher nervous activity» (2018–2020), Part 2 «Applied Research». Unique registry entry No. 730000Ф.99.1.БВ10АА00006.

The investigation in the part of mathematic treatment of obtained data has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grants No. 18-07-01022 and No. 18-07-00929.

This work in the part of the analysis of data on demyelination was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (No. 20-12-00175).

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.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Гришина Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
Богачева Т.Е. <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Стаховская Л.В.³, Семенов В.А.⁴, Шукин И.А.³

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово
¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Цель исследования — изучить влияние цитиколина (ЦТК) на транскрипцию генов.

Материал и методы. Хемотранскриптомный анализ молекулы ЦТК проводился на модели нейронов линии NPC.TAK при условии инкубации клеток с ЦТК в течение 24 ч.

Результаты и обсуждение. ЦТК дозозависимо влиял на транскрипцию 8838 из 12 716 аннотированных генов человека, преимущественно повышая транскрипцию генов, вовлеченных: 1) в метаболизм нейротрансмиттеров серотонина (n=36), дофамина (n=32), ГАМК (n=14), ацетилхолина (n=27); 2) в осуществление эффектов нейротрофических факторов (n=152), в том числе фактора роста нервов (n=11); 3) в поддержку сердечно-сосудистой системы (вазодилатация и электрическая активность сердца, всего 76 генов). ЦТК снижал транскрипцию генов, активность белков которых поддерживает воспаление (n=86) и деление клеток (n=656). ЦТК повышал экспрессию 60 генов, вовлеченных в переработку триглицеридов, и снижал экспрессию 51 гена, белки которых участвуют в метаболизме холестерина. ЦТК повышал транскрипцию генов, вовлеченных в отклик организма на различные препараты, в том числе противосудорожные препараты (n=20), дофаминергические агенты (n=19), антипсихотики (n=38), анксиолитики (n=21), седативные средства (n=22), антидепрессанты (n=35), анестетики (n=23), препараты для лечения деменции (n=11).

Заключение. Хемотранскриптомный анализ указал на положительное действие ЦТК на нейротрансмиссию, нейропротекцию, липидный профиль и повышение восприимчивости нейронов к действию других нейроактивных препаратов.

Ключевые слова: цитиколин; хемотранскриптомный анализ; нейропротекция; машинное обучение.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):91–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99

Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule

Torshin I. Yu.^{1,2}, Gromova O. A.^{1,2}, Stakhovskaya L. V.³, Semenov V. A.⁴, Shchukin I. A.³

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²27, Lomonosovsky Prospect, Build. 1, Moscow 117997, Russia;

³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029, Russia

Objective: to investigate the effect of citicoline (CTC) on gene transcription.

Material and methods. Chemotranscriptome analysis of the CTC molecule was carried out on an NPC.TAK model, provided that the cells were incubated with CTC for 24 hours.

Results and discussion. CTC dose-dependently affected the transcription of 8,838 out of 12,716 annotated human genes, mainly by increasing the transcription of the genes involved: 1) in the neurotransmitter metabolism of serotonin (n=36), dopamine (n=32), GABA (n=14), and acetylcholine (n=27); 2) in showing the effects of neurotrophic factors (n=152), including nerve growth factor (n=11); 3) in maintaining the cardiovascular system (vasodilation and cardiac electrical activity; a total of 76 genes). CTC reduced the transcription of the genes, whose protein activity supported inflammation (n=86) and cell division (n=656). CTC elevated the expression of 60 genes involved in triglyceride processing and decreased the expression of 51 genes whose proteins were involved in cholesterol metabolism. CTC increased the transcription of the genes involved in the body's response to various drugs, including antiepileptic drugs (n=20), dopaminergic agents (n=19), antipsychotics (n=38), anxiolytics (n=21), sedatives (n=22), antidepressants (n=35), anesthetics (n=23), and anti-dementia drugs (n=11).

Conclusion. Chemotranscriptome analysis indicated the positive effect of CTC on neurotransmission, neuroprotection, lipid profile, and a higher neuronal susceptibility to other neuroactive drugs.

Keywords: citicoline; chemotranscriptome analysis; neuroprotection; machine learning.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):91–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-91-99

Цитиколин (ЦТК; цитидин 5'-дифосфохолин; Нейпилепт) относится к фармакологической группе ноотропных препаратов (АТХ N06ВХ06). ЦТК повышает плотность дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов, проявляя, в частности, холинергические свойства [1], способствует профилактике нарушений памяти [2] и, в сочетании с ингибиторами холинэстеразы, тормозит прогрессию деменции альцгеймеровского типа [3]. Долговременное применение ЦТК в виде препаратов для приема внутрь способствует восстановлению и поддержанию когнитивной функции у пациентов в период реабилитации после ишемического инсульта [4]. Биологические эффекты ЦТК обусловлены воздействием на синтез: 1) нейромедиатора ацетилхолина, 2) фосфатидилхолина, необходимого для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов нейротрансмиттеров, 3) S-аденозилметионина, который является донором метильных групп при эпигенетическом метилировании геномной ДНК [5].

С неврологической точки зрения особенно важны эффекты ЦТК в отношении холинергической нейротрансмиссии. Ацетилхолин (рис. 1) – нейротрансмиттер как периферической, так и центральной нервной системы (ЦНС), действие которого осуществляется посредством никотиновых рецепторов (ионных каналов) и мускариновых метаботропных рецепторов. Никотиновые рецепторы ацетилхолина расположены на мышечных клетках, в ЦНС и меняют проницаемость мембраны для ионов Na^+ , K^+ , Cl^- . Мускариновые рецепторы, находящиеся в центральной и периферической нервной системе, миокарде, легких, потовых железах и др., инициируют внутриклеточную передачу сигнала через G-белки. Активация никотиновых и мускариновых ре-

цепторов в ЦНС необходима для нейромодуляции активности синапсов различного типа. Глубокий дефицит ацетилхолина связан с ухудшением работы памяти при болезни Альцгеймера [6]. Посредством активации мускариновых рецепторов M1 в сосудистой системе ацетилхолин и холин повышают уровни оксида азота (NO) в плазме и нитритов в эритроцитах, способствуя вазодилатации [7] и нормализации свертываемости крови. ЦТК и S-аденозилметионин также могут влиять на уровни катехоламинов в крови [8].

Эффекты ацетилхолина, холина и ЦТК осуществляются посредством 48 белков протеома человека, участвующих в метаболизме, транспорте холина и в функционировании системы холинергических рецепторов [5]. Однако фармакологические эффекты любого лекарства зависят не только от воздействия на активность целевых белков в составе протеома (совокупность всех белков организма), но и от воздействия на транскриптом (совокупность всех мРНК транскриптов, синтезируемых в ходе экспрессии генома) [9]. В то же время для подавляющего большинства применяемых лекарственных средств данные об их воздействии на транскриптом отсутствуют.

Транскриптомные исследования ЦТК важны для расширения понимания временных рамок действия лекарства. Большинство лекарств взаимодействуют с конкретными целевыми белками и, модулируя их активность, оказывают непосредственное «тактическое» действие, как правило, достаточно быстрое (минуты или часы). В то же время воздействие препарата на транскрипцию генов обуславливает более долговременные его эффекты (часы или дни). Соответственно, воздействие лекарств на транскрипцию как бы подготавливает клетку к последующей активности посредством привнесения определенных «стратегических» изменений в транскрипцию всего генома.

Транскриптомные исследования лекарств *in vitro* требуют комплекса специального оборудования для анализа экспрессии генов с помощью ДНК-микрочипов, крайней аккуратности в выборе анализируемых клеточных культур [9], обработке получаемых данных, поэтому они весьма дорогостоящи. В то же время в базе данных GEO (Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) накоплены результаты более чем 160 тыс. транскриптомных исследований (всего более 50 тыс. терабайт данных). С использованием новейших методов искусственного интеллекта для анализа «сверхбольших данных» (big data) в Институте фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» РАН был разработан метод хемотранскриптомного анализа эффектов молекул [10, 11], основанный на современных методах машинного обучения [12–15].

В настоящей работе представлены результаты хемотранскриптомного исследования дозозависимых эффектов воздействия ЦТК на транскрипцию 12 716 аннотированных генов человека в клетках – предшественниках нейронов (клеточная линия NPC.TAK, стимуляция клеток ЦТК в 6 раз-

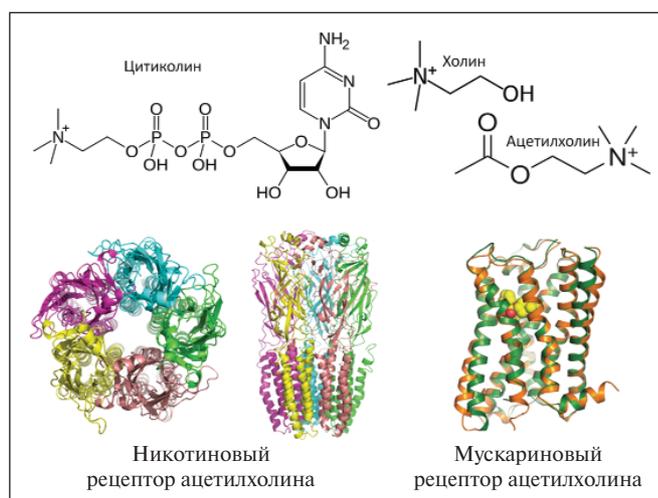


Рис. 1. Химические структуры ЦТК, холина, ацетилхолина и пространственные структуры рецепторов ацетилхолина'

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

личных концентрациях в течение 24 ч). В результате проведенного анализа установлены функциональные группы генов и конкретные гены, экспрессия которых дозозависимо и достоверно изменяется под воздействием ЦТК. Таким об-

разом, была получена комплексная картина возможных воздействий молекулы ЦТК на транскриптом человека и найдены новые, ранее неизвестные механизмы нейропротекторного, кардиопротекторного и других эффектов ЦТК.

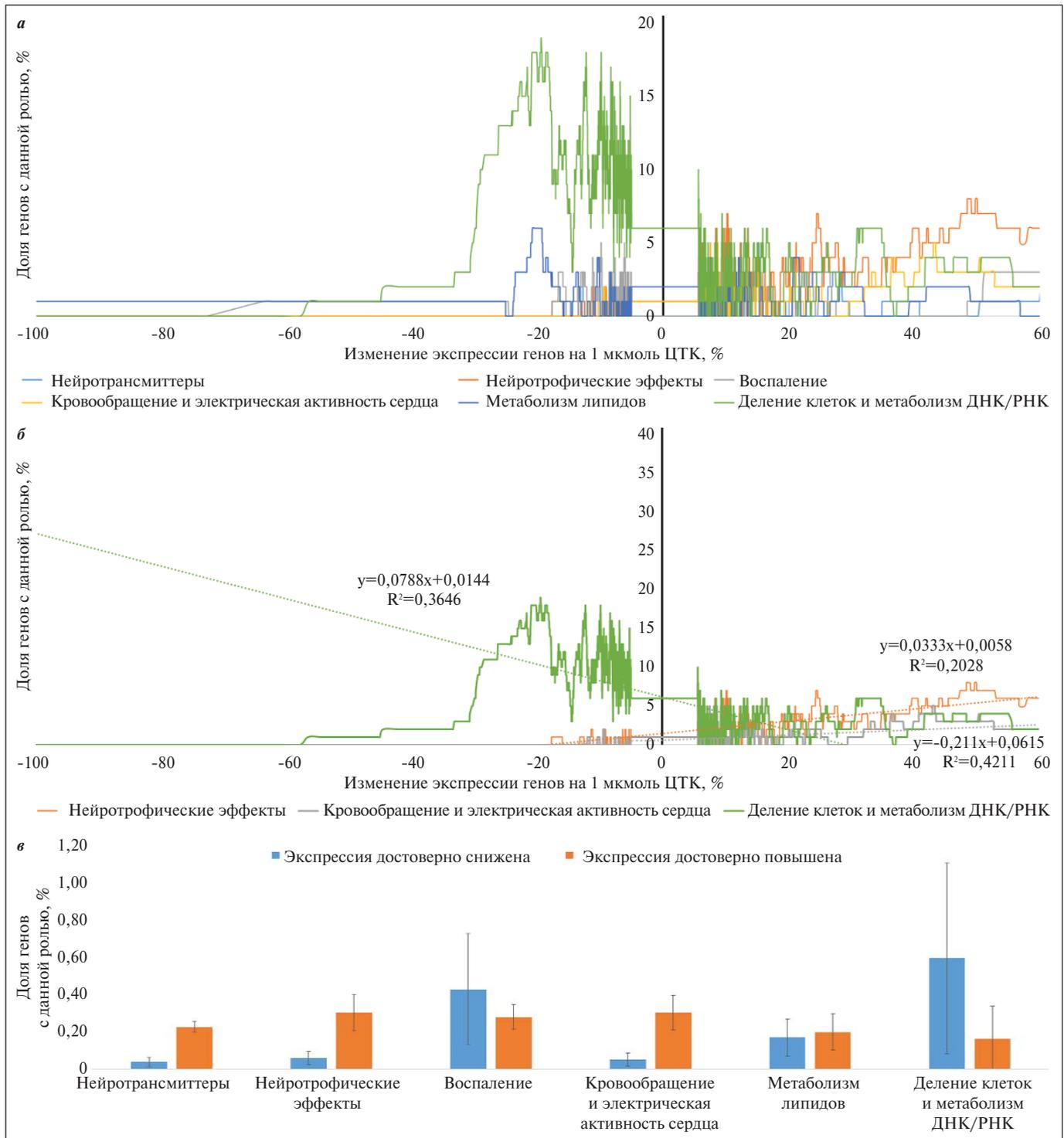


Рис. 2. Частота встречаемости генов каждой из шести функциональных групп, экспрессия которых дозозависимо изменяется при воздействии ЦТК на нейроны NPC. ТАК (по результатам хемотранскриптомного анализа). а – профили частоты встречаемости генов из шести функциональных групп; б – линейные аппроксимации профилей для наиболее выраженных зависимостей. Очевидны тенденции снижения экспрессии генов в группе «Деление клеток и метаболизм ДНК/РНК» и повышения экспрессии генов в группе «Нейротрофические эффекты»; в – попарное сравнение частот встречаемости генов шести функциональных групп

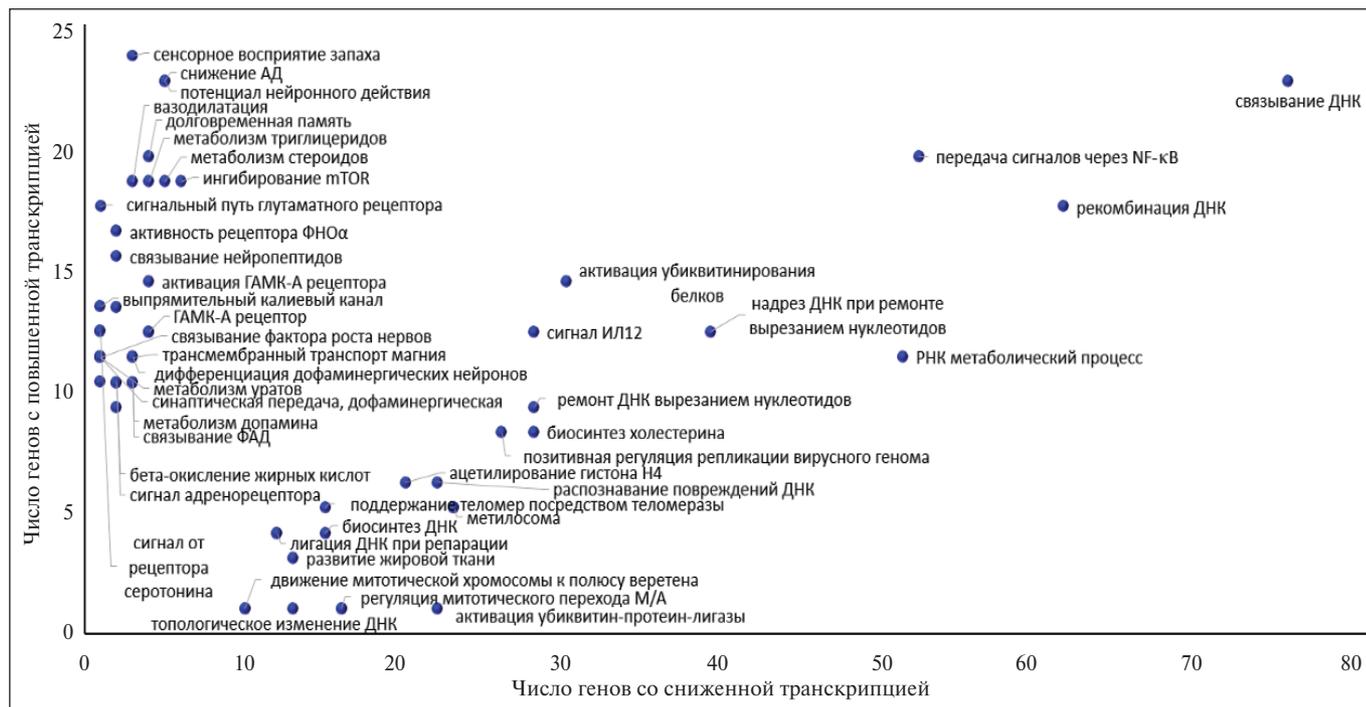


Рис. 3. Функциональные аннотации генов и изменения экспрессии генов, вызываемые ЦТК (действующее вещество препарата Нейпилент; по результатам хемотранскриптомного анализа). Приведены названия функциональных категорий по номенклатуре Gene Ontology (GO). АД – артериальное давление; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ФАД – флавинадениндинуклеотид; ИЛ12 – интерлейкин 12; NF-κB – ядерный фактор каппа-В

Материал и методы. Результаты транскриптомных экспериментов в базе данных GEO представлены в виде таблиц, столбцам которых соответствуют гены, а строкам – какие-либо воздействия на клетку (например, те или иные молекулы). Элементами таблицы являются изменения экспрессии гена при соответствующем воздействии. Каждой таблице транскриптомного эксперимента сопоставлены: 1) тип клеток, для которых изучались изменения экспрессии, 2) интенсивность воздействия (прежде всего, концентрации

воздействующей молекулы) и 3) время воздействия (6 ч, 12 ч, 24 ч и т. д.). Изменения экспрессии оцениваются относительно контроля (как правило, диметилсульфоксид – ДМСО). Каждый столбец такой таблицы соответствует химической реакции «Ген_i → мРНК_i», в результате которой осуществляется синтез *i*-й молекулы мРНК_i, соответствующей *i*-му гену (Ген_i). Соответственно становится возможным применение теории хемографов [12, 13], методологии хемоинформационного [11] и хемореактного анализа [10,

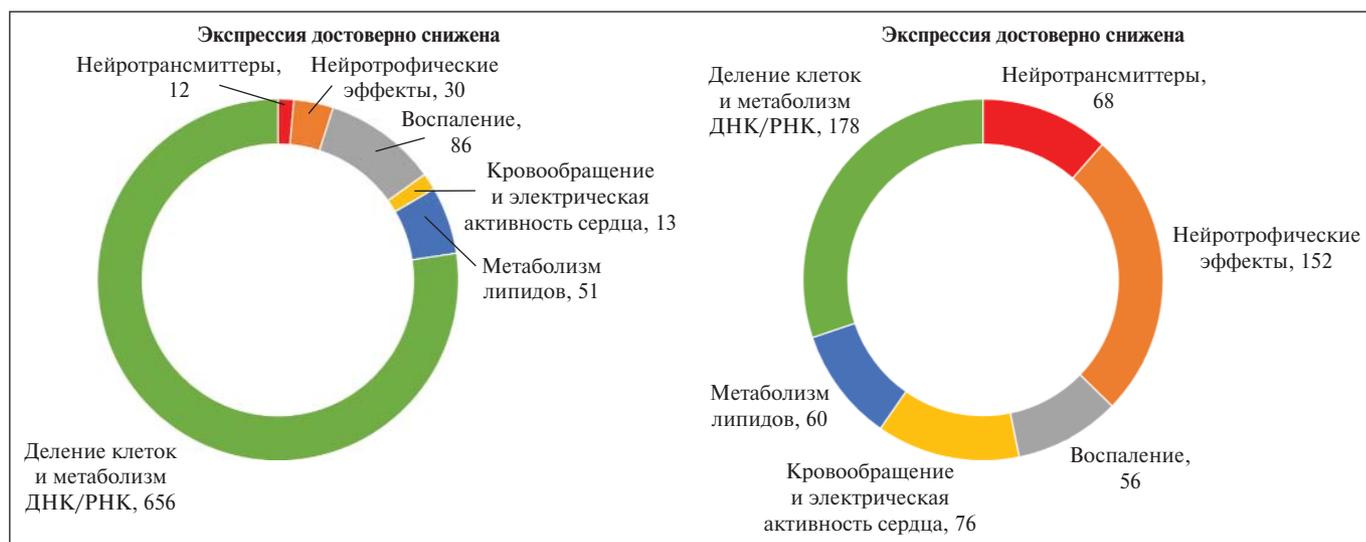


Рис. 4. Соотношения встречаемости функциональных групп генов со сниженной и с повышенной экспрессией при воздействии ЦТК на клетки нейронов линии NPC.TAK, 24 ч (по результатам хемотранскриптомного анализа)

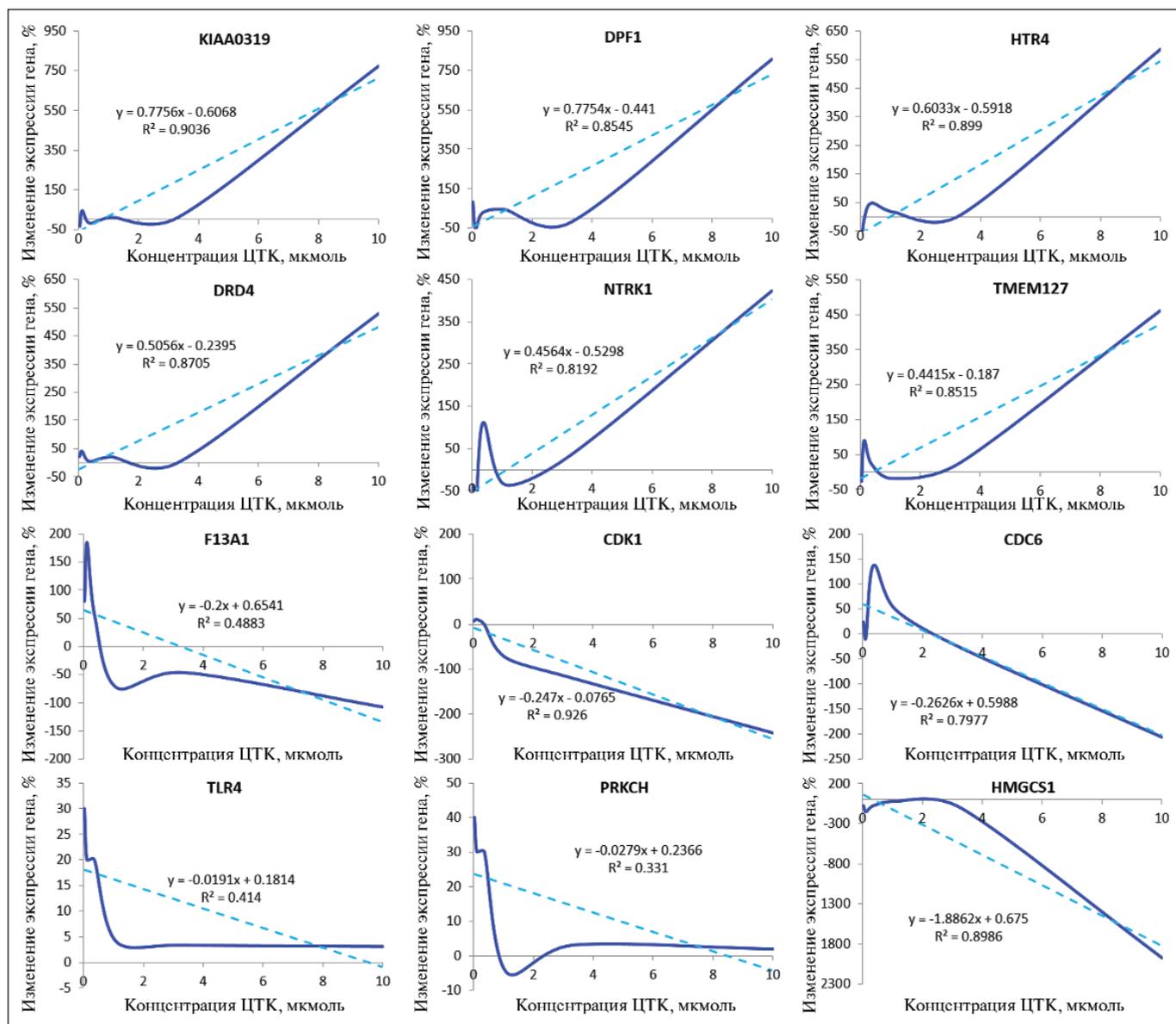


Рис. 5. Примеры дозозависимых изменений транскрипции отдельных генов при воздействии ЦТК

15] для осуществления хемотранскриптомного моделирования. Списки генов с достоверным повышением или снижением экспрессии, которые были получены в результате применения описанного выше хемотранскриптомного подхода, анализировались посредством метода функционального связывания [9].

Результаты. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы ЦТК на транскриптом нейронов линии NPC.TAK (инкубация в течение 24 ч) показал достоверные дозозависимые эффекты ЦТК на транскрипцию 8838 из 12 700 аннотированных генов человека ($p < 0,05$, коэффициент корреляции $> 0,5$, изменение транскрипции $> 5\%$ на 1 мкмоль ЦТК). При этом экспрессия 6335 генов повысилась (далее мы будем обозначать список этих генов как «Список+»), а 2503 генов – снизилась («Список-»).

Системно-биологический анализ множества 8838 генов указал на комплекс различий в аннотациях генов из этих двух списков. Установлены различия в частоте встреча-

емости: 1) функциональных категорий генов/белков по номенклатуре GO (Gene Ontology); 2) ключевых слов в описаниях генов (данные UNIPROT); 3) небелковых кофакторов; 4) различных видов тканей; 5) элементов реактома (т. е. совокупности всех реакций) нейронов. Эти различия позволили сгруппировать достоверные отличия в транскрипции генов (описываемые 59 категориями GO) в 6 функциональных групп генов: «Нейротрансмиттеры» (изменения транскрипции 80 генов), «Нейротрофические эффекты» (182 гена), «Воспаление» (142 гена), «Кровообращение и электрическая активность сердца» (89 генов), «Метаболизм липидов» (111 генов), «Деление клеток и метаболизм ДНК/РНК» (834 гена). На рис. 2, а отражены профили частот встречаемости генов этих шести функциональных групп в зависимости от количественного изменения экспрессии (в расчете на 1 мкмоль ЦТК).

На рис. 3 отображено число генов, соответствующее 59 функциональным категориям генов. Анализ профилей

частот встречаемости генов шести функциональных групп (см. рис. 2) и данных рис. 3 позволяет утверждать, что ЦТК способствует преимущественному повышению транскрипции генов, вовлеченных: 1) в метаболизм различных нейротрансмиттеров (92 гена); 2) в осуществление эффектов нейротрофических факторов, в том числе фактора роста нервов (ФРН; 152 гена); 3) в поддержку сердечно-сосудистой системы (вазодилатация и электрическая активность сердца, всего 76 генов). ЦТК снижает экспрессию генов, вовлеченных в поддержание воспаления (86 генов) и деление клеток (656 генов).

Таким образом, гены, экспрессия которых дозозависимо повышается при воздействии ЦТК («Список+»), существенно отличаются по своим биологическим функциям от генов, экспрессия которых дозозависимо снижается («Список-»), на что наглядно указывают диаграммы соотношений функциональных групп генов (рис. 4, см. рис. 2). На рис. 5 приведены примеры дозозависимых изменений экспрессии отдельных генов под воздействием ЦТК.

Нами были применены и другие подходы к системно-биологическому анализу двух полученных списков генов с повышенной и со сниженной транскрипцией, которые подтверждают сделанные ранее выводы об общем транскриптомном эффекте ЦТК на нейроны. Например, анализ встречаемости белковых кофакторов показал, что ЦТК способствовал преимущественному повышению экспрессии

генов, кодирующих белки с такими кофакторами, как гем (34 гена; $p=0,04$), флавин-аденин-динуклеотид (ФАД; 38 генов; $p=0,03$) и ион Mg^{2+} (232 гена; $p=0,046239$), которые играют важную роль в поддержании «клеточного дыхания» нейронов.

Анализ полученных списков генов с учетом данных по реактому (т. е. совокупности всех химических реакций в организме) подтвердил, что ЦТК приводит к повышению экспрессии генов, участвующих в метаболизме нейротрансмиттеров («Нейротрансмиттерные рецепторы и постсинаптическая передача сигнала», «Серотониновые рецепторы», «Дофаминовые рецепторы», « Na^+/Cl^- -зависимые транспортеры нейротрансмиттеров») и снижению экспрессии генов провоспалительного ответа («NIK-передача сигналов NF- κ B», «Передача сигналов ИЛ1», «Передача сигналов тромбосана через рецептор TP») и биосинтеза холестерина.

Крайне интересно отметить, что ЦТК повышал экспрессию генов, вовлеченных в отклик организма на препараты, используемые в неврологии и психиатрии (всего более 100 препаратов; отдельные примеры препаратов приведены в табл. 1). В целом, ЦТК повышал экспрессию генов, с белками которых взаимодействуют противозипелитические препараты (20 генов), дофаминергические агенты (19 генов), антипсихотики (38 генов), анксиолитики (21 ген), седативные средства (22 гена), антидепрессанты (35 генов), анестетики (23 гена), препараты для лече-

ния деменции (11 генов), а также бета-блокаторы (10 генов), антидиабетические средства (16 генов) и др. Повышение транскрипции этих групп генов позволяет предположить, что ЦТК может являться синергистом упоминаемых препаратов: ЦТК повышает экспрессию генов, вовлеченных в механизмы биологического ответа нейронов на препарат.

Анализ патологических состояний, которые формируются при нарушении функционирования генов, регулируемых ЦТК (табл. 2), указывает на дополнительные аспекты действия ЦТК на организм. Перечисленные в табл. 2 патологии (дислипидемия, гипертриглицеридемия, тромбоземболия, аутоиммунная патология, аутизм и др.) ассоциированы со снижением активности соответствующих белков. Если ЦТК повышает экспрессию этих генов, то это соответствует повышению уровней соответствующих белков и может препятствовать развитию данных заболеваний.

Обсуждение. Установленные изменения транскрипции позволяют сделать несколько важных выводов относительно транскриптомных эффектов ЦТК. Во-первых, хемотранскриптомный анализ показал, что ЦТК способствует систематическому повышению транскрипции генов, вовлеченных в метаболизм нейротрансмит-

Таблица 1. *Примеры влияния ЦТК на транскрипцию генов, вовлеченных в отклик организма на различные препараты*

Препарат	ATX	Описание	n+	n-	p
Кодеин	R05DA	Опиатный алкалоид, подавление кашля	8	2	0,057654
Сертиндол	N05AE	Производное индола для терапии шизофрении	10	2	0,020845
Трамадол	N02AX	Опиоид для обезболивания	10	2	0,020845
Дроксидофа	C01CA	Адренергический и дофаминергический агент	10	2	0,020845
Фенилбутазон	M02AA	Ингибитор ЦОГ1/2 для терапии артралгии	8	2	0,057654
Локсапин	N05AH	Диазепин, антагонист D2-дофаминовых рецепторов для терапии невралгии	22	3	0,000142
Леводофа	N04BA	ДОФА, агонист рецептора дофамина D ₃ для терапии болезни Паркинсона	11	1	0,003871
Темазепам	N05CD	Бензодиазепин, снотворное, положительный аллостерический модулятор ГАМК-рецептора	17	5	0,01043
Метарбитал	N03AA	Барбитурат для терапии эпилепсии, положительный аллостерический модулятор ГАМК-рецептора	15	4	0,011538
Палиперидон	N05AX	Антипсихотик для лечения аутизма, антагонист рецептора серотонина 5-HT _{2a}	16	3	0,002834
Топамират	N03AX	Противозипелитическое средство, блокатор α -субъединиц Na-канала для терапии ишемии мозга	15	6	0,049296
Вальпроевая кислота	N03AG	Противозипелитическое средство, ингибитор сукцинат полуальдегид дегидрогеназы	19	8	0,034022

Примечание. «n+» – число генов с повышенной транскрипцией; «n-» – число генов со сниженной транскрипцией (здесь и в табл. 2).

теров, в том числе серотонина (36 генов), ГАМК (14 генов), дофамина (32 генов), ацетилхолина (27 генов) и глутамата (17 генов). Снижение транскрипции генов в каждой из этих функциональных подгрупп было гораздо менее выраженным (от 1 до 6 генов).

При этом повышалась экспрессия не только рецепторов соответствующих нейротрансмиттеров, но и других генов, влияющих на процессы нейротрансмиссии: белки, вовлеченные в передачу сигналов, в метаболизм нейротрансмиттера и дифференциацию соответствующего типа нейронов (дофаминергических, серотонинергических и др.). Повышение транскрипции генов, задействованных в поддержании различных видов нейротрансмиссии, весьма важно для терапии деменции, так как при последней отмечается угасание практически всех типов нейротрансмиссии.

На примере генов, участвующих в холинергической нейротрансмиссии, рассмотрим комплексную транскрипционную регуляцию нейротрансмиттерной активности ЦТК. ЦТК повышает экспрессию мускаринового рецептора M5 (ген *CHRM5*, 12,9% на каждый 1 мкмоль ЦТК) и 7 типов субъединиц никотиновых рецепторов ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 9$, γ , δ ; 7–19% на 1 мкмоль), которые осуществляют широкий круг эффектов ацетилхолина в центральной и периферической нервной системе [16]. В то же время ЦТК снижал экспрессию только двух типов субъединиц никотиновых рецепторов ($\alpha 5$ и $\beta 1$, снижение на 8% на каждый 1 мкмоль).

ЦТК **повышал экспрессию генов белков – модуляторов ацетилхолиновой нейротрансмиссии**, в том числе белка ингибитора-3 холинэстеразы (ген *RIC3*; +7,3%) регулирующего экспрессию никотиновых рецепторов $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 3/\beta 2$, $\alpha 3/\beta 4$, $\alpha 4/\beta 2$, $\alpha 4/\beta 4$ на мембранах нейронов, белка CRELD2 (ген *CRELD2*; +11,0%) для транспорта рецептора ацетилхолина типа $\alpha 4/\beta 2$, белков – регуляторов активности никотиновых рецепторов (гены *LYPD1*, *LY6E*, *PSCA*; 6–9% на 1 мкмоль), белков – регуляторов мускариновых рецепторов (гены *RGS10*, *RASGRP2*, *ADCY2*; 9–12%) и белков – регуляторов кластеризации ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптических мембранах нейронов (гены *MUSK* – 29%, *AGRN* – 7,6%) [17].

Дополнительно ЦТК **стимулировал повышение экспрессии генов биосинтеза и секреции ацетилхолина**, в том числе холин О-ацетилтрансферазы (ген *CHAT*; +22,3% на 1 мкмоль), катализирующей синтез ацетилхолина из ацетил-кофермента-А и холина в холинергических синапсах, ионного канала 18A3 (ген *SLC18A3*; +6,8%), необходимого для транспорта ацетилхолина в синаптические пузырьки и АДФ-зависимого фактора рибозилирования (ген *ARL2*; +7%), участвующего в кальций-зависимой секреции ацетилхолина [18]. Параллельно снижалась экспрессия гена ацетилхолинэстеразы (ген *ACHE*; -8,2% на 1 мкмоль), которая гидролизует ацетилхолин в синаптической щели, тем самым прекращая холинергическую нейротрансмиссию.

Описанные изменения экспрессии генов, участвующих в холинергической нейротрансмиссии, соответствуют нейропротекции, снижению апоптоза, улучшению мнестической функции (категория ГО «долговременная память» на рис. 3) при воздействии ЦТК. В экспериментах на различных типах клеток в культуре (в частности, на клетках сетчатки глаза в условиях глутаматного стресса) было показано антиапоптотическое и нейропротекторное действие ЦТК [19].

Во-вторых, ЦТК преимущественно **повышает экспрессию 152 генов, вовлеченных в осуществление нейропротекции и эффектов нейротрофических факторов** (прежде всего, ФРН). Например, ЦТК существенно повышает экспрессию основного рецептора ФРН – нейротрофической тирозинкиназы-1 (ген *NTRK1*; +45,6% на 1 мкмоль, см. далее) и ряда других молекул, взаимодействующих с ФРН (всего 11 генов). Кроме того, нейротрофической и нейропротекторной активности ЦТК соответствует повышение транскрипции генов, участвующих в ингибировании сигнального каскада mTOR (18 генов), в поддержке межклеточных контактов нейронов (10 генов) и потенциала действия нейронов (22 гена).

Для нейропротекции, осуществляемой при участии ЦТК, также важно снижение транскрипции 52 генов, вовлеченных в каскад передачи сигналов через провоспалительный фактор NF- κ B. Ингибирование каскада NF- κ B важно для торможения нейровоспаления (англ. neuroinflammation) и является перспективным направлением терапии нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [20].

В-третьих, ЦТК стимулировал **снижение транскрипции генов, вовлеченных в деление клеток и в метаболизм ДНК/РНК**. Влияние ЦТК на соответствующее множество генов было наиболее масштабным: суммарно установлено изменение транскрипции 834 генов, причем транскрипция 656 из 834 генов достоверно снижалась. Данное множество генов поддерживает весьма широкий круг молекулярно-биологических процессов, взаимосвязанных с делением клеток: регуляция цикла клеточного деления (36 генов), биосинтез и репликация ДНК (более 100 генов в 15 функциональных категориях ГО), ремонт ДНК, в том числе посредством лигации ДНК (12 генов) и др.

Уменьшение экспрессии групп генов, участвующих в клеточном делении, соответствует переходу нейронов в состояние энергосбережения (так как процессы деления клеток весьма энергоемки и на их поддержание расходуется большая часть синтезируемого в клетке аденозинтрифосфата). Очевидно, что режим экономии аденозинтрифосфата способствует повышению энергообеспеченности нейронов в условиях воспалительного или оксидативного стресса. Иначе говоря, ЦТК способствует переходу клеток в состоя-

Таблица 2. *Патологические состояния, ассоциированные с нарушениями функции генов, транскрипция которых изменяется под воздействием ЦТК*

Патология	n+	n–	p
Дислипидемия	17	1	0,00016
Тромбоэмболия	14	1	0,000782
Автономная невропатия	11	1	0,003871
Тромбоэмболический инсульт	10	1	0,006626
Гипертриглицеридемия	14	4	0,018317
Аутоиммунная патология	44	13	3,83·10 ⁻⁵
Аутизм	23	10	0,023405

ние своего рода «стазиса», при котором выживаемость нейронов повышается.

В-четвертых, ЦТК стимулировал *повышение экспрессии генов различных функциональных групп, которые способствуют кардиопротекции*. К этим группам генов относились выпрямительные калиевые каналы (13 генов), активность которых принципиально важна для поддержания электрической активности сердца, гены белков трансмембранного переноса магния (11 генов), гены, способствующие вазодилатации и нормализации АД (22 гена). ЦТК модулировал экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм липидов: повышал экспрессию 60 генов, вовлеченных в переработку триглицеридов, и снижал экспрессию 51 гена, белки которых участвуют в метаболизме холестерина. Описанные изменения экспрессии соответствуют желательным дополнительным эффектам ЦТК, которые могут быть весьма полезны в терапии коморбидной сердечно-сосудистой патологии (в первую очередь ишемической болезни сердца).

Приведенные на рис. 5 примеры иллюстрируют прежде всего транскриптомные механизмы нейротрофического, нейромодуляторного и нейропротекторного действия ЦТК. Например, ЦТК способствует повышению экспрессии гена *NTRK1* (+45,6% на 1 мкмоль), кодирующего нейротрофическую тирозинкиназу-1 TgkA — основной рецептор ФРН и нейротрофина-3, который поддерживает рост аксонов. Активируя TgkA, ФРН участвует в развитии и созревании центральной и периферической нервной системы посредством регуляции дифференцировки и выживания симпатических и центральных нейронов.

Нейромодуляторные эффекты ЦТК осуществляются, в частности, посредством повышения транскрипции гена *HTR4* (+60,3% на 1 мкмоль), кодирующего рецептор-4 серотонина, активность которого опосредуется G-белками, стимулирующими аденилатциклазу [21]. Повышение экспрессии гена *DRD4* (+50,6% на 1 мкмоль), кодирующего дофаминовый рецептор D4, важно для нейротрансмиссии в мезолимбической системе мозга, регулирующей эмоции и сложное поведение.

Для нейропротекции также важно снижение экспрессии генов воспалительного ответа. Снижение экспрессии гена *TLR4* (-63,8% на 1 мкмоль), кодирующего толл-подобный рецептор 4, тормозит активацию NF-κB, секрецию провоспалительных цитокинов и воспалительные реакции, запускаемые свободными жирными кислотами (пальмитат и др.). Снижение экспрессии гена *PRKCH*

(-72,7% на 1 мкмоль) протеинкиназы Cη важно для ингибирования сигнальных путей mTOR и NF-κB [22].

Нейропротекторное действие ЦТК на уровне транскриптома также может осуществляться посредством ингибирования экспрессии генов, кодирующих прокоагулянтные и проатеросклеротические белки. Например, ингибирование ЦТК транскрипции гена *HMGCS1* (-188,6% на 1 мкмоль) будет приводить к снижению уровней 3-гидрокси-3-метилглютарил-CoA-синтазы-1. Данный фермент участвует в метаболическом пути синтеза холестерина и является целевым белком статиновых препаратов.

Таким образом, хемотранскриптомный анализ ЦТК указал на характерные изменения транскрипции генов, способствующие нейропротекторному и нейротрофическому эффектам, повышению активности холинергической, серотонинергической, дофаминергической и других видов нейротрансмиссии, энергосбережению, противовоспалительному действию и кардиопротекции.

Заключение. В проведенном хемотранскриптомном исследовании установлены дозозависимые эффекты ЦТК на транскрипцию 8838 генов в нейронах линии NPC.TAK (инкубация клеток в течение 24 ч). Наиболее важным результатом исследования является то, что ЦТК повышал транскрипцию генов, важных для поддержки нейротрансмиссивной активности (ацетилхолин — 27 генов, серотонин — 36 генов, дофамин — 32 генов) и активности нейротрофических факторов (152 гена), в том числе ФРН. Стоит отметить, что ЦТК способствует повышению транскрипции генов, вовлеченных в процессы вазодилатации и поддержку электрической активности кардиомиоцитов (76 генов).

Важным результатом хемотранскриптомного анализа является повышение ЦТК транскрипции генов, вовлеченных в отклик организма на различные препараты, включая противоэпилептические препараты (20 генов), дофаминергические агенты (19 генов), антипсихотики (38 генов), анксиолитики (21 ген), седативные средства (22 гена), антидепрессанты (35 генов), анестетики (23 гена), препараты для лечения деменции (11 генов) и др.

Установленные транскриптомные эффекты позволяют утверждать, что ЦТК может использоваться как важный компонент адьювантной терапии в неврологии, в том числе для повышения восприимчивости нейронов к действию ряда лекарств. Последнее может позволить снизить дозировку «тяжелых» фармакологических средств и повысить безопасность фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gimenez R, Raich J, Aguilar J. Changes in brain striatum dopamine and acetylcholine receptors induced by chronic CDP-choline treatment of aging mice. *Br J Pharmacol*. 1991 Nov;104(3):575-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12471.x
- Teather LA, Wurtman RJ. Dietary CDP-choline supplementation prevents memory impairment caused by impoverished environmental conditions in rats. *Learn Mem*. 2005 Jan-Feb;12(1):39-43. doi: 10.1101/lm.83905. Epub 2005 Jan 12.
- Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):557-65. doi: 10.3233/JAD-160808
- Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.
- Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 748 с. ISBN 978-5-4439-0051-3
- [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyy analiz dannyykh v molekulyarnoy farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 748 p. ISBN 978-5-4439-0051-3 (In Russ.).]
- Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. McGraw-Hill Medical; 2003. ISBN 0-07-141092-9
- Carvalho FA, Mesquita R, Martins-Silva J, Saldanha C. Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels. *J Appl Toxicol*. 2004;24(6):419-27. doi: 10.1002/jat.993

8. Cansev M, Yilmaz MS, Ilcol YO, et al. Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system. *Eur J Pharmacol.* 2007;577(1-3):129-42. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.08.029
9. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY (USA): Nova Biomedical Books; 2009. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series. ISBN 1-60692-217-0
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, Ли́ла АМ. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. *РМЖ.* 2019;1(1):2-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, Lila AM. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMJ.* 2019;1(1):2-9 (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Фролова ДЕ и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов прс и в опухолевых клетках MCF7 человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018;(2):35-51. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10013 [Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, et al. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D3 on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2018;(2):35-51. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10013 (In Russ.)].
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(1):11-23. doi: 10.1134/S1054661814010209
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognit Image Anal.* 2014;24(2):196-208. doi: 10.1134/S1054661814020151
14. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011;21(4):652-62. doi: 10.1134/S1054661811040171
15. Torshin IYu, Rudakov KV. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019;29(4):654-67. doi: 10.1134/S1054661819040175
16. Shen XM, Okuno T, Milone M, et al. Mutations causing slow-channel myasthenia reveal that a valine ring in the channel pore of muscle AChR is optimized for stabilizing channel gating. *Hum Mutat.* 2016 Oct;37(10):1051-9. doi: 10.1002/humu.23043. Epub 2016 Aug 21.
17. Tan-Sindhunata MB, Mathijssen IB, Smit M, et al. Identification of a Dutch founder mutation in MUSK causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Hum Genet.* 2015 Sep;23(9):1151-7. doi: 10.1038/ejhg.2014.273
18. Tian G, Thomas S, Cowan NJ. Effect of TBCD and its regulatory interactor Arl2 on tubulin and microtubule integrity. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2010 Nov;67(11):706-14. doi: 10.1002/cm.20480
19. Davinelli S, Chiosi F, Di Marco R, et al. Cytoprotective effects of citicoline and homotaurine against glutamate and high glucose neurotoxicity in primary cultured retinal cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2825703. doi: 10.1155/2017/2825703. Epub 2017 Oct 15.
20. Jha NK, Jha SK, Kar R, et al. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2019 Jul;150(2):113-37. doi: 10.1111/jnc.14687
21. Brattelid T, Kvingedal AM, Krobert KA, et al. Cloning, pharmacological characterisation and tissue distribution of a novel 5-HT4 receptor splice variant, 5-HT4(i). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Jun;369(6):616-28. doi: 10.1007/s00210-004-0919-4. Epub 2004 Apr 30.
22. Lee HK, Yeo S, Kim JS, et al. Protein kinase C- η and phospholipase D2 pathway regulates foam cell formation via regulator of G protein signaling 2. *Mol Pharmacol.* 2010 Sep;78(3):478-85. doi: 10.1124/mol.110.064394. Epub 2010 Jun 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 17.05.2020/30.06.2020/8.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено по теме грантов Российского фонда фундаментальных исследований № 20-07-00537 и № 19-07-00356. 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.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Стаховская Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-6325-923>

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grants No. 20-07-00537 and No. 19-07-00356. 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.

Семенов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8968-7459>
Шукин И.А. <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность

Лобзин В.Ю.^{1,2}, Емелин А.Ю.¹

¹Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ²кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Взаимосвязь когнитивных нарушений (КН) и депрессии сложна: депрессия может быть одним из симптомов болезни Альцгеймера, а может предшествовать появлению КН. При депрессии также наблюдаются когнитивные симптомы, которые меняют клиническую картину заболевания. При депрессивной псевдодеменции больные испытывают трудности сосредоточения, растерянность в сочетании с нарушениями памяти и мышления, а ответы пациента на те или иные вопросы часто заставляют думать о неопределенном псевдоамнестическом характере нарушений. Мнестические расстройства у больных с депрессией встречаются не менее чем в 40% случаев, а если депрессия диагностируется у пациента, уже имеющего деменцию, то темп когнитивного снижения может ускоряться. Механизмы, лежащие в основе формирования КН, способны оказывать влияние и на развитие депрессии. При оценке риска развития деменции при депрессии необходимо учитывать время, прошедшее от начала большого депрессивного эпизода до появления умеренных КН, проводить тщательный анализ нейropsychологического тестирования, направленного на выявление болезни Альцгеймера, и использовать современные прижизненные маркеры амилоидоза и нейродегенерации. В лечении депрессии и деменции важнейшую роль играют серотонинергические антидепрессанты, а также немедикаментозные когнитивно-поведенческие и психотерапевтические методики.

Ключевые слова: депрессия; болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; аффективные нарушения; псевдодеменция.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Лобзин ВЮ, Емелин АЮ. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106

Depression and dementia: differentiation and comorbidity

Lobzin V.Yu.^{1,2}, Emelin A.Yu.¹

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ²Acad. S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

The relationship between cognitive impairment (CI) and depression is complicated: the latter can be one of the symptoms of Alzheimer's disease or may precede the onset of CI. Depression also has cognitive symptoms that alter the clinical presentation of the disease. Patients with depressive pseudodementia experience difficulties concentrating, confusion concurrent with impaired memory and thinking, whereas the patient's answers to certain questions often resemble the vague pseudoamnesic pattern of the impairment. Mnestic disorders occur in at least 40% of patients with depression, and if the latter is diagnosed in the patient who already has dementia, the rate of cognitive decline may be faster. The mechanisms underlying the development of CI can also affect the development of depression. When assessing the risk of dementia in depression, it is necessary to take into account the time from the onset of a major depressive episode until moderate CI appears, to carry out a detailed analysis of neuropsychological testing for Alzheimer's disease and to use the current lifetime markers for amyloidosis and neurodegeneration. Serotonergic antidepressants and non-pharmacological cognitive behavioral and psychotherapeutic procedures play the most important role in the treatment of depression and dementia.

Keywords: depression; Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; affective disorders; pseudodementia.

Contact: Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Lobzin VYu, Emelin AYu, Depression and dementia: differentiation and comorbidity. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106

Распространенность депрессии чрезвычайно высока: болезнь затрагивает более 300 млн людей на планете и является одной из ведущих причин нетрудоспособности; у пожилых ее частота достигает 13,5% [1]. В настоящей работе предпринята попытка анализа закономерностей формирования и коморбидности депрессии и деменции альцгеймеровского типа на основе существующих данных и возможностей терапии.

Аффективные нарушения часто являются одним из ранних симптомов болезни Альцгеймера (БА), сосудистой или смешанной деменции, других нейродегенеративных заболеваний, когда больные испытывают существенные трудности в повседневной деятельности не только за счет когнитивного дефицита, но и вследствие утраты мотивации, появления апатии и индифферентности [2]. С другой стороны, в рамках большого депрессивного эпизода далеко не послед-

ную роль играют нарушения когнитивных функций [3]. Особую актуальность эта проблема приобретает у пожилых лиц, для которых в большей степени характерна полиморбидность.

Частота когнитивных нарушений (КН) при депрессии высока: более 80% больных с большим депрессивным эпизодом отмечают расстройства интеллектуально-мнестической деятельности [4]. Симптомы когнитивной дисфункции входят в критерии депрессии как в 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), так и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [5, 6]. Дефицит моноаминов может приводить к холинергической недостаточности и тем самым вызывать интеллектуально-мнестическое снижение [7]. В патогенезе депрессии важную роль играют фронто-стриарно-таламические и лимбико-таламо-фронтальные связи, нормальное функционирование которых обеспечивает регуляцию настроения, восприятия и поведения [8, 9]. Соответственно их разобщение вследствие структурного или функционального повреждения, приводящее к вторичной дисфункции лобной коры, может вызывать в том числе и аффективные расстройства [10]. Участки гиперинтенсивности белого вещества и атрофические изменения в проекции дорсолатеральной префронтальной коры, поясной коры, орбитофронтальной коры и гиппокампа — зон, стратегически значимых для когнитивной деятельности, — нередко выявляются при магнитно-резонансной томографии у пациентов с депрессией [11]. Выраженность повреждения таких «функционально значимых зон» коррелирует не только с тяжестью КН, но и с выраженностью аффективных симптомов.

Одна из гипотез развития КН при депрессии состоит в том, что депрессия связана с генерацией большого количества негативных мыслей, руминацией («пережевыванием») таких мыслей, циклической внутренней обработкой информации, фокусировкой на негативных автоматических мыслях [12, 13]. Кроме того, депрессия также связана с затруднением удаления негативно окрашенной, «ненужной» информации из оперативной памяти. Подобный механизм может лежать в основе потенциально обратимых нарушений [14, 15]. Обсуждается также концепция уменьшения «церебрального резерва», основанная на том, что интеркуррентные заболевания, соматические или психические, при наличии скрытых, клинически бессимптомных изменений в головном мозге пожилых людей могут способствовать более раннему появлению КН [2].

У пациентов с депрессией часто наблюдается негативизм к проведению исследования, уход от ответов, частое использование выражений «не знаю», «не хочу», «не буду» [16]. Большое значение имеют стойкость жалоб, их независимость от внешних факторов, повторяемость и воспроизводимость, наличие ответа на терапию антидепрессантами. При депрессии чаще наблюдаются нарушения, которые мы традиционно относим к нейродинамическим, что имеет свое патогенетическое обоснование, если же выявляется первичный мнестический дефицит — с высокой вероятностью можно говорить о нейродегенеративном заболевании альцгеймеровского типа [17].

«Депрессивная псевдодеменция»

Дифференциальная диагностика между деменцией и депрессивной псевдодеменцией основывается на тщательном анализе нескольких критериев (табл. 1).

Таблица 1. Дифференциальные признаки деменции и «депрессивной псевдодеменции»

Деменция	«Депрессивная псевдодеменция»
1. Дебют нарушений в зрелом возрасте	1. Ранний дебют заболевания
2. Продолжительность >6 мес	2. Продолжительность <6 мес
3. Деменция предшествует развитию аффективных нарушений	3. Одновременное появление симптомов депрессии и интеллектуально-мнестических расстройств
4. Симптомы депрессии появляются рано и уменьшаются по мере снижения критики к тяжести болезни	4. Прогрессирование КН связано с развитием повторных депрессивных эпизодов
5. Начало постепенное, симптомы появляются относительно медленно	5. Начало может быть связано с психотравмирующей ситуацией
6. Моно- или полифункциональный амнестический вариант КН	6. В клинической картине преобладают нейродинамические нарушения
7. КН всегда прогрессируют	7. Нарушения когнитивных функций обратимы
8. Снижение памяти постоянное	8. Колебания выраженности нарушений памяти и других когнитивных функций
9. Пациент дезориентирован, на начальных стадиях пытается скрыть собственную дефектность	9. Пациенты ориентированы, знают, где искать помощь
10. Негативен, обвиняет других	10. Пациенты испытывают чувство вины и безысходности
11. Нейропсихологическое тестирование подтверждает наличие КН	11. Результаты нейропсихологических тестов переменчивы, выполнение одномерных тестов может дать противоречивые результаты
12. Лечение антидепрессантами не дает терапевтического эффекта	12. Терапия антидепрессантами может уменьшить выраженность КН
	13. Депрессивное настроение сопровождается утренними ухудшениями
	14. Субъективные жалобы выражены сильнее, чем объективные нарушения
	15. Поведение истероформное, пациенты демонстрируют свою «несостоятельность»

«Депрессивная псевдодеменция» чаще всего развивается остро после внешнего стрессового или травматического воздействия [17]. Больные испытывают трудности сосредоточения, растерянность в сочетании с нарушениями памяти и мышления.

Характерным для «депрессивной псевдодеменции» является то, что ответы больного на те или иные вопросы часто напоминают таковые при неопределенном псевдоамнестическом характере нарушений (например, «забыл», «не помню», «не понимаю», «не знаю») [17]. По мере развития болезни такие ответы становятся все более лаконичными. Тем не менее у пациентов с депрессивной псевдодеменцией в 2–3 раза выше риск развития деменции в будущем [18], что заставляет рассматривать аффективные нарушения у пожилых как значимый фактор риска развития и прогрессирования КН и соответствующим образом планировать динамическое наблюдение.

Является ли депрессия фактором риска развития деменции?

Существуют три основные гипотезы, отражающие возможную взаимосвязь между депрессией и деменцией: депрессия рассматривается как фактор риска развития КН; депрессия рассматривается как продромальная стадия деменции; деменция и депрессия представляют собой два независимых состояния [19]. Кроме того, если деменция уже появилась, почему бы не рассматривать депрессию как естественный «психологический ответ» на когнитивный, функциональный и социальный дефект, возникший в результате заболевания? В качестве патофизиологической основы развития атрофических изменений головного мозга при депрессии рассматривается токсическое повреждение нейронов вследствие глутаматергических и стероид-связанных реакций [20].

Таблица 2. Патоморфологические изменения при деменции и депрессии (адаптировано из [26])

Патологический механизм	Взаимосвязь с депрессией и деменцией
Накопление β-амилоидных бляшек и тау-протеина в форме нейрофибриллярных клубков	Число и плотность бляшек и клубков выше у пациентов, имеющих БА и депрессию одновременно, нежели только при наличии БА
Угнетение нейрональных факторов роста	Как при деменции, так и при депрессии показано снижение активности нейрональных факторов роста, в особенности BDNF
Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси	При депрессии – гиперстимуляция в ответ на стресс, возрастающее высвобождение глюкокортикоидов (кортизола). Это приводит к атрофии гиппокампа, что связано с развитием мнестических расстройств и может быть причиной манифестации деменции
Цереброваскулярное повреждение	Сосудистые факторы риска, потенцирующиеся при депрессии с учетом образа жизни и вредных привычек (курение, гиподинамия), усиливают вероятность развития БА за счет дисфункции периваскулярно-глимфатической транспортной системы
Нейрональное воспаление	Активация микроглии при депрессии сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, что вызывает повреждение церебральной паренхимы и приводит к развитию нейродегенерации

Прежде всего, мнестические нарушения у лиц с депрессией встречаются не менее чем в 40% случаев [21]. Если же депрессия диагностируется у пациента, уже имеющего деменцию, то темп когнитивного снижения может существенно ускориться. В исследованиях S. Bennett и A.J. Thomas [1], B.S. Diniz и соавт. [22] показано, что лица с хронической депрессией демонстрируют более высокий риск развития любого типа деменции, особенности альцгеймеровского типа. Метаанализ, включивший 18 исследований и более 10 тыс. пациентов, показал, что риск развития деменции у пациентов с умеренными КН при наличии депрессивных симптомов возрастает в 1,28 раза [23]. Большое значение безусловно имеет и возраст манифестации депрессии: при развитии в молодом или среднем возрасте принято говорить о ранней депрессии, в случае первого эпизода после 50–60 лет – о поздней депрессии. Раннюю депрессию можно рассматривать как фактор риска развития деменции, в то время как позднюю – как продром деменции [1]. Риск развития деменции при позднем дебюте депрессии изучался в нескольких исследованиях [19, 24]. В некоторых из них показано, что позднее начало депрессии повышает вероятность развития деменции в 2–5 раз [25]. В одном из лонгитудинальных исследований, охватившем 17-летний период наблюдения, был показан на 70% больший риск развития деменции у пациентов с депрессией с поздним дебютом [19]. В то же время трудность в определении депрессии как заболевания, предшествующего деменции, заключается в том, что продолжительность этого продромального периода неопределенна и может длиться достаточно долго.

Установлено, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования КН, способны оказывать влияние и на развитие депрессии (табл. 2).

В 28-летнем наблюдательном исследовании с участием 10 189 пациентов оценивалось, может ли депрессия рассматриваться в качестве фактора риска развития деменции [27]. Заболевшие в молодом возрасте не имели существенно более высокого риска деменции: отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,54. Напротив, поздний дебют депрессии повышал риск развития деменции в 1,72 раза (95% ДИ 1,00–2,44). При этом чем позже регистрировался первый депрессивный эпизод, тем выше был риск деменции. В другом, 14-летнем, лонгитудинальном исследовании с участием 4922 когнитивно сохранных лиц в возрасте 71–89 лет катамнестически изучались депрессивные симптомы [28]. У 682 из них ранее развивался эпизод или в настоящее время имелись признаки депрессии. За 8,9 года последующего наблюдения у 903 (18,3%) исследуемых развилась деменция, 1884 (38,3%) умерли без признаков деменции. Риск развития деменции для имевших в анамнезе хотя бы один депрессивный эпизод составил 1,3 (95% ДИ

1,0–1,6), в то время как наличие на момент включения в исследование депрессии повышало степень такого риска до 1,5 раза (95% ДИ 1,2–2,0). Примечательно, что краткосрочное и среднесрочное применение антидепрессантов не оказывало влияния на степень риска. Выраженность депрессии также играла роль: пациенты с легкой депрессией имели риск 1,2 (1,0–1,4), с умеренной – 1,7 (1,4–2,2), с тяжелой – 2,1 (1,4–3,2).

Таким образом, нет однозначной точки зрения в отношении связи депрессии и деменции вне зависимости от возраста дебюта аффективных нарушений. Дебют депрессии в молодом возрасте может быть не связан с отсроченным развитием деменции вовсе, в то время как в среднем возрасте большинство исследователей не подвергают сомнению наличие тесной связи между этими состояниями. Но в этом случае отсутствуют убедительные данные, позволяющие ответить на вопрос: депрессия – это фактор риска деменции или ее продром? В каком случае аффективные симптомы могут являться докогнитивными проявлениями БА? Помочь в разгадке этой проблемы может анализ нескольких факторов. Во-первых, временной фактор – развитие стойких КН в течение 1 года после большого депрессивного эпизода у лиц среднего и пожилого возраста. Во-вторых, тщательный анализ результатов нейропсихологического тестирования – выявление клинически значимого мнестического дефицита подтверждает развитие БА. В-третьих, использование современных прижизненных маркеров патологического амилоидоза и нейродегенерации, наблюдение и исследования в динамике, ответ на терапию антидепрессантами подтверждают связь между этими состояниями.

Особенности депрессии при деменции

Для БА также характерна депрессия, встречающаяся в 30–50% случаев [29]. В целом депрессия при БА по своей симптоматике отличается от большого депрессивного эпизода: она имеет менее тяжелое течение, зачастую не соответствуя диагностическим критериям DSM-5 или МКБ-10 [5, 6]. Отличительной особенностью является отсутствие точного описания симптомов депрессии у таких больных из-за когнитивного дефицита, утраты способности к абстрагированию и концептуализации. Число жалоб на сниженное настроение по мере развития заболевания прогрессивно снижается, так как нередко уже нарушены высшие мозговые функции, вследствие чего пациентам становится тяжело описывать имеющиеся проблемы [30]. В связи с этим традиционные инструменты для диагностики депрессии, применяемые, например, у молодых лиц, для пациентов с КН использоваться могут с трудом, поскольку в большинстве случаев приводят к искажению восприятия реальной клинической ситуации вследствие субъективизма [17]. Поэтому используют такие шкалы, как, например, Корнельская шкала депрессии при деменции. Смысл шкалы как раз в том, чтобы собрать информацию в комплексе: не только у пациента, но и у его родственников.

В метаанализе 55 исследований с участием 13 172 пациентов с деменцией различной этиологии было показано, что депрессия встречалась в среднем с частотой 15,9%, превалируя при сосудистой деменции (24,7%), по сравнению с БА (14,8%) [31]. В другом крупном метаанализе 120 исследований изучалась распространенность депрессии при раз-

ных видах деменции. Наиболее высокая частота установлена для пациентов с лобно-височной деменцией (до 51,5%), в то время как при деменции с тельцами Леви депрессия отмечалась в 38,3% всех случаев, а при сосудистой деменции – в 39,8%. При БА депрессия наблюдалась в 22,1–28,4% случаев [32].

Учитывая своеобразную картину депрессии при БА, J.T. Olin и соавт. [33] в 2002 г. были разработаны ее критерии, модифицированные в 2016 г. Ю.Э. Азимовой и соавт. [34].

Диагностические критерии депрессии при БА

А. Три симптома из нижеследующих или более должны проявляться одновременно в течение 2 нед подряд и отличаться от предыдущего состояния пациента:

1. Клинически значимое подавленное настроение (например, депрессия, печаль, безнадежность, уныние, слезливость).
2. Снижение позитивного отношения и получения удовольствия от социальных контактов и повседневной активности.
3. Социальная изоляция, уход в себя, замкнутость.
4. Нарушения аппетита.
5. Нарушения сна.
6. Психомоторные изменения.
7. Раздражительность.
8. Повышенная утомляемость или снижение внутренней энергии.
9. Чувство ненужности, безнадежности, чрезмерной вины или греховности.
10. Периодические мысли о смерти, суицидальные идеи, планы и попытки.

При этом должен присутствовать как минимум один из первых двух симптомов.

Наличие симптома определяется, если таковой присутствует большую часть дней, по несколько часов в сутки в течение последних 2 нед.

Б. Наличие деменции альцгеймеровского типа.

В. Симптоматика должна вызывать клинически значимый дистресс или нарушение функционирования.

Г. Симптоматика не должна возникать исключительно во время делирия.

Д. Симптомы не должны быть обусловлены психотропным действием каких-либо веществ (например, при лечении или злоупотреблении лекарственными средствами).

Е. Симптоматика в меньшей степени соответствует другим состояниям, таким как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, реактивное состояние, связанное с тяжелой утратой, шизофрения, шизоаффективное расстройство, психоз при БА, тревожное расстройство, а также медикаментозно обусловленное расстройство.

Лечение

В настоящее время в распоряжении врача имеется широкий набор антидепрессантов, которые относятся по химической структуре и механизму действия к разным группам: трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

(СИОЗС) и др. Однако возможности их использования при наличии КН у пожилых лиц сильно ограничены. Это нередко ставит врача в достаточно трудные условия. Наряду с тем, что антидепрессанты должны нормализовать депрессивный аффект и скорректировать вызванные депрессией когнитивные, двигательные и другие нарушения, они должны также обладать хорошей переносимостью. Помимо этого, необходимо также учитывать дополнительные клинические эффекты антидепрессантов: седативный, стимулирующий, противотревожный, анальгетический, снотворный.

Применение трициклических антидепрессантов строго противопоказано из-за наличия у них холинолитического эффекта и, как следствие, негативного влияния на интеллектуально-мнестическую сферу [35]. В связи с этим возможно использование СИОЗС. В разных исследованиях показана возможность использования эсциталопрама, циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина, тразодона для коррекции аффективных нарушений при БА [36]. Поскольку имеющиеся депрессивные симптомы способны маскировать истинную тяжесть КН, нередко редукция депрессивных симптомов приводит к значимому изменению показателей нейропсихологических шкал, оценивающих когнитивные способности [37, 38]. Длительное применение антидепрессантов у пожилых лиц с деменцией и коморбидной (кардиальной, ренальной, эндокринологической) патологией существенно уменьшает летальность. В 12-летнем наблюдении показано снижение смертности при применении любого класса антидепрессантов в сравнении с не получавшими их, при этом риск летальности был существенно ниже при применении серотонинергических препаратов двойного действия [относительный риск (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,46–0,61], чем при использовании более распространенных СИОЗС (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,94) [39].

В последнее время в клиническую практику все более широко внедряется вортиоксетин — мультимодальный антидепрессант, оказывающий влияние не только на ингибирование обратного захвата серотонина, но и непосредственно на 5-НТ-серотониновые рецепторы [40]. Проявляя антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-НТ₃, 5-НТ₇ и 5-НТ_{1D}, он является агонистом 5-НТ_{1A} и частичным агонистом 5-НТ_{1B}-рецепторов, модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической. 5-НТ-серотониновая система не только играет роль в регуляции настроения, но и участвует в реализации высших мозговых функций [41].

Благодаря мультимодальному нейромедиаторному эффекту отмечается позитивное действие и на состояние когнитивных функций — так называемый «прокогнитивный» эффект. Применение вортиоксетина приводит к повышению уровня не только синаптического серотонина, но и дофамина и норадреналина в дорсолатеральной префронтальной коре и гиппокампе [34]. Это способствует улучшению повседневной активности таких больных, что может быть потенциально полезным при лечении дизрегуляторного варианта КН (например, при сосудистых КН или деменции с тельцами Леви).

Заслуживает внимания завершенное в 2019 г. 12-месячное открытое наблюдательное исследование примене-

ния вортиоксетина у 108 пациентов с умеренной БА и депрессией [42]. При этом оценивалось влияние не только на аффективные нарушения, но и на когнитивные функции. В исследование не включались пациенты, принимавшие антихолинэстеразные препараты, мемантин или другие средства, оказывающие влияние на когнитивные функции. Пациенты в группе сравнения получали другие антидепрессанты: эсциталопрам, пароксетин, бупропион, венлафаксин либо сертралин. Отмечено достоверное улучшение в сравнении с контрольной группой не только по шкалам для оценки депрессии (Корнельская шкала, шкала Гамильтона), но и по оценивающим когнитивные функции (Краткая шкала оценки психического статуса, тест Равена, символично-цифровой тест). Таким образом, именно у пациентов с БА показана не только редукция симптомов депрессии, но и позитивное влияние на состояние когнитивных функций при применении вортиоксетина. Во всех исследованиях продемонстрирован хороший профиль безопасности вортиоксетина. В небольшом проценте случаев отмечались диспепсические явления (тошнота, расстройство стула), головная боль. Незначительное число побочных эффектов чрезвычайно важно для препарата с учетом его выбора у пожилых пациентов с сопутствующей патологией.

Важно помнить, что в лечении пациентов с БА и депрессией одну из главных ролей играют нефармакологические методы терапии. Эмоционально-ориентированные методы воздействия, терапия воспоминаниями с применением старых личных вещей, семейных фотографий стимулируют регуляторные функции пациента [43]. Все более широкое распространение в ведении больных с деменцией получает когнитивно-поведенческая терапия [44]. Упражнения по технике осознанности (майндфулнесс) повышают активность пациентов, переключают фокус внимания с физических ощущений и переживаний на действия [45], дают возможность больному научиться контролировать свои психологические реакции, которые возникают в ответ на стрессовые ситуации (в частности, на невозможность что-либо вспомнить) [46]. Благодаря практике осознанности (майндфулнесс) пациент обучается фокусировать внимание на текущей ситуации, без отвлечений на беспокоящие мысли [47, 48].

Терапия воспоминаниями (англ. reminiscence therapy) позволяет поддерживать пациента с легкой деменцией с помощью положительных эмоций, связанных с пережитыми в прошлом событиями. Больные обсуждают события из прошлого в группе либо с психотерапевтом наедине с использованием фотографий, музыкальных и видеозаписей, предметов домашнего обихода [49]. По мере прогрессирования заболевания становится важным использовать и такие эффективные методики, как сенсорно-стимулирующие воздействия: арт-терапия, пет-терапия, музыкотерапия, ароматерапия и др.

Таким образом, деменция, главной причиной которой является БА, и депрессия имеют тесную патогенетическую взаимосвязь, схожие, во многом перекрещивающиеся механизмы развития нейромедиаторных нарушений, с учетом различных факторов способны потенцировать развитие друг друга и в обязательном порядке требуют коррекции с применением как лекарственной терапии, так и нефармакологических методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014;79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009
2. Wiels W, Baeken C, S. Engelborghs S. Depressive symptoms in the elderly – an early symptom of dementia? A systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11(34). doi: 10.3389/fphar.2020.00034
3. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1249-58. Pub. 2019 May 10. doi: 10.2147/NDT.S199746
4. Srisurapanont M, Bautista D, Chen C-H, et al. Subjective memory and concentration deficits in medication-free, non-elderly Asians with major depressive disorder: prevalence and their correlates. *J Affect Disord*. 2015;171:105-10. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.007
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC; 2013.
6. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ – Москва: Медицина; 1995. Т. 1. С. 315, 317, 320, 510-11. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'ym, 10-y peresmotr* [ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health Problems, 10th revision]. Geneva: WHO – Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1. P. 315, 317, 320, 510-11 (In Russ.)].
7. Милыхина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 [Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 (In Russ.)].
8. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:104. Pub. 2016 Dec 27. doi: 10.3389/fnsys.2016.00104
9. Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:25. doi: 10.3389/fnsys.2017.00025
10. Кутлубаев МА. Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-107-112 [Kutlubayev MA. The role of frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-107-112 (In Russ.)].
11. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, et al. Confining the concept of vascular depression to late-onset depression: A meta-analysis of MRI-defined hyperintensity burden in major depressive disorder and bipolar disorder. *Front Psychol*. 2019;10:1241. Pub. 2019 May 31. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241
12. Колпаков ЯВ, Ялтонский ВМ. Феномен руминации в структуре тревожно-депрессивных переживаний у лиц молодого возраста. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013;3(20). Режим доступа: <http://medpsy.ru> (дата обращения 01.06.2020). [Kolpakov YaV, Yaltonskiy VM. The phenomenon of rumination in the structure of anxiety-depressive experiences in young people. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn*. 2013;3(20). Available at: <http://medpsy.ru> (accessed 01.06.2020) (In Russ.)].
13. Труевцев ДВ, Сагалакова ОА. Руминации в контексте метакогниций, неадаптивных схем и психической ригидности. Известия АлтГУ. 2011;(2-2):69-73. [Truyevtsev DV, Sagalakova OA. Rumination in the context of metacognition, maladaptive schemes and mental rigidity. *Izvestiya AltGU*. 2011;(2-2):69-73 (In Russ.)].
14. Du Pont A, Rhee SH, Corley RP, et al. Rumination and psychopathology: are anger and depressive rumination differentially associated with internalizing and externalizing psychopathology? *Clin Psychol Sci*. 2018;6(1):18-31. doi: 10.1177/2167702617720747
15. Jacob Y, Morris LS, Huang KH, et al. Neural correlates of rumination in major depressive disorder: A brain network analysis. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102142. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102142
16. Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН, Вербицкая МС. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):116-23. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123 [Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN, Verbitskaya MS. Cognitive impairments in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):116-23. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123 (In Russ.)].
17. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: Руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Yemelin AYu, Lobzin VYu, Vorob'yev SV. *Kognitivnyye narusheniya: Rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive Impairment: A Guide for Physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
18. Devanand DP, Sano M, Tang MX, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):175-82.
19. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):323-31. doi: 10.1038/nrneuro.2011.60
20. Taylor WD, McQuoid DR, Payne ME, et al. Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *Amer J Geriatr Psychiatry*. 2013;22(12):1504-12. doi: 10.1016/j.jagp.2013.11.004
21. Bastida DJ, Puig PN, Font JD. La depression: un predictor de demencia. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia: Organ Oficial de la Sociedad Espanola de Geriatria y Gerontologia*. 2016;51(2):112-8. doi: 10.1016/j.regg.2015.10.008
22. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
23. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):905-11. doi: 10.1002/gps.4406
24. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010;75:35-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138
25. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59:364-70. doi: 10.1212/WNL.59.3.364
26. Rodriguez RM, Martinez A-E, Rodriguez R. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: evidence and role of Nursing. *Enfermeria Global*. 2019;55:628-42. doi: 10.6018/eglobal.18.3.346711
27. Wise J. Depression is not a risk factor for dementia, large cohort study concludes. *BMJ*. 2017;357:j2409. doi: 10.1136/bmj.j2409
28. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry*. 2017;(7):e1117. doi: 10.1038/tp.2017.90
29. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):353-6. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00543-2

30. Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Ком-плексная терапия когнитивных и эмоцио-нальных нарушений у больных артериаль-ной гипертензией. Неврология, нейропси-хиатрия, психосоматика. 2017;9(1):84-9. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89 [Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emo-tional impairments in patients with arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):84-9. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89 (In Russ.)].
31. Asmer MS, Kirkham J, Newton H, et al. Meta-analysis of the prevalence of major depressive disorder among older adults with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5):17r11772. doi: 10.4088/JCP.17r11772
32. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of depression, anxiety and PTSD in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:393-416. doi: 10.1007/s11065-018-9396-2
33. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(2):125-8. doi: 10.1097/00019442-200203000-00003
34. Азимова ЮЭ, Ищенко КА, Рачин АП и др. Депрессия и деменция: две стороны одной медали. РМЖ. 2016;(24):1616-9. [Azimova YuE, Ishchenko KA, Rachin AP, et al. Depression and dementia: two sides of the same coin. *RMZh*. 2016;(24):1616-9 (In Russ.)].
35. Wang YC, Tai PA, Poly TN, et al. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Behav Neurol*. 2018;2018:5315098. Pub. 2018 Jul 10. doi: 10.1155/2018/5315098
36. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A, et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: A challenging task. *Front Pharmacol*. 2019;10:1067. doi: 10.3389/fphar.2019.01067
37. Rao V, Spiro JR, Rosenberg PB, et al. An open-label study of escitalopram (Lexapro) for the treatment of 'Depression of Alzheimer's disease' (dAD). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(3):273-4. doi: 10.1002/gps.1459
38. Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):915-8. doi: 10.4088/JCP.08m04828
39. Su J-A, Chang CC, Wang H-M. Antidepressant treatment and mortality risk in patients with dementia and depression: a nationwide population cohort study in Taiwan. *Ther Adv Chron Dis*. 2019;10:1-14. doi: 10.1177/2040622319853719
40. Миллюхина ИВ. Применение вортиоксе-тина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических слу-чаев. Неврология, нейропсихиатрия, психо-соматика. 2019;11(3):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82 [Miliukhina IV. The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82 (In Russ.)].
41. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001
42. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, et al. Treatment effects of vortioxetine on cognitive functions in mild Alzheimer's disease patients with depressive symptoms: A 12 month, open-label, observational study. *J Prev Alz Dis*. 2019;3(6):192-7.
43. Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. Неврология, нейропси-хиатрия, психосоматика. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 [Emelin AYU, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 (In Russ.)].
44. Burke AD, Goldfarb D, Bollam P, et al. Diagnosing and treating depression in patients with Alzheimer's disease. *Neurol Ther*. 2019;8:325-50. doi: 10.1007/s40120-019-00148-5
45. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
46. Менделевич ЕГ. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологиче-ские подходы к коррекции психоневрологи-ческих расстройств. Неврология, нейропси-хиатрия, психосоматика. 2018;10(3):129-34. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134 [Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):129-34. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134 (In Russ.)].
47. Парфенов ВА. Ведение пациентов с хро-нической неспецифической поясничной болью. Медицинский совет. 2019;(1):40-5. [Parfenov VA. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditinskiy sovet*. 2019;(1):40-5 (In Russ.)].
48. Larouche E, Hudon C, Goulet S. Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;34:93-104. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.008
49. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(3):CD001120. doi: 10.1002/14651858.CD001120.pub3

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.05.2020/22.06.2020/28.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Lundbeck RUS LLC. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также приняты 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.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Lundbeck RUS LLC. 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.

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2)

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАУ 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) и когнитивные нарушения (КН) относятся к числу важнейших проблем современного здравоохранения, характеризующихся крайне высокой распространенностью с тенденцией к увеличению последней, они ведут к снижению качества жизни, сокращению ее продолжительности, а также увеличивают число нетрудоспособных лиц. Особенностью ФП и КН является наличие общих факторов риска. На сегодняшний день данные все большего числа исследований позволяют рассматривать церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) как новый фактор риска КН, в том числе у пациентов с ФП. В последние годы особое внимание уделяется роли оральных антикоагулянтов (ОАК) в профилактике КН при ФП, что отражено в ряде исследований и мета-анализов. С точки зрения влияния ОАК на риск ЦМК есть основания считать, что он увеличивается при использовании варфарина, эффекты же прямых ОАК (ПОАК) в этом аспекте требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем единственным препаратом среди ПОАК, в отношении которого доказано отсутствие негативного эффекта на риск ЦМК в рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, является апиксабан. В целом, имеющиеся данные указывают на положительное влияние ОАК на снижение риска КН и деменции при ФП, причем преимуществом здесь обладают прямые ПОАК. Среди ПОАК перспективным является апиксабан, обладающий оптимальным профилем эффективности и безопасности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; церебральные микрокровоизлияния; оральные антикоагулянты; апиксабан.

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

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-107-112

Atrial fibrillation and cognitive impairment: cerebral microbleeds as a new risk factor and possibilities of anticoagulant therapy (Part 2)

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) and cognitive impairment (CI) are among the most important problems of the modern health care system, which are characterized by an extremely high prevalence with the increasing trend of the latter; they lead to lower quality of life, shorter duration, and a larger number of disabled people. The specific feature of AF and CI is the presence of common risk factors. To date, the data of an increasing number of studies allow cerebral microbleeds (CMBs) to be considered as a new risk factor for CI, inter alia in patients with AF. In recent years, special attention has been paid to the role of oral anticoagulants (OACs) in the prevention of CI in AF, which is reflected in a number of studies and meta-analyses. In terms of the effect of OACs on the risk of CMBs, there is reason to believe that the latter increases with the use of warfarin, the effects of direct OACs (DOAC) in this regard require further investigation. At the same time, among the DOACs, apixaban is the only drug that has been proven to have no negative effect on the risk of CMBs in a randomized controlled clinical trial. In general, the available data indicate the positive effect of OACs in reducing the risk of CI and dementia in AF; moreover, DOACs have an advantage in this respect. Among the DOACs, apixaban is promising due to its optimal efficacy and safety profile.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia; cerebral microbleeds; oral anticoagulants; apixaban.

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

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: cerebral microbleeds as a new risk factor and possibilities of anticoagulant therapy (Part 2). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-107-112

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее часто встречающееся в мировых масштабах нарушение ритма сердца, в группе повышенного риска развития данной аритмии находится в среднем один из четырех человек в возрасте старше 40 лет [1]. Другой важной проблемой современного здравоохранения являются когнитивные нарушения (КН) и деменция, которые обнаруживаются у огромного числа людей во всем мире – по состоянию на 2010 г. количество пациентов с деменцией составляло более 35 млн, и, по прогнозам, в ближайшие десятилетия этот показатель будет стремительно увеличиваться [2–4]. ФП и КН взаимосвязаны между собой посредством повышенного риска инсульта при данной аритмии, а также в силу общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания сосудов и возраст [5, 6]. Основополагающим компонентом в ведении пациентов с ФП является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК), однако при применении последних закономерным образом повышается риск развития кровотечений, в том числе внутримозговых кровоизлияний, риск которых в такой ситуации варьирует от 1% по данным рандомизированных контролируемых исследований до 2,5% по данным наблюдательных когортных работ [1]. С другой стороны, среди факторов, предрасполагающих к КН и деменции, важнейшее значение имеют сосудистые нарушения (в первую очередь, в виде болезни мелких сосудов), безусловно, в сочетании с нейродегенеративным компонентом [7]. Одно из проявлений болезни мелких сосудов – церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [1], в настоящее время активно изучается их роль в развитии КН и деменции. У пациентов с ФП значение ЦМК в нарушении когнитивного функционирования вызывает еще больший интерес, поскольку эта категория больных помимо в принципе повышенного риска возникновения КН получает еще и ОАК – препараты, потенциально увеличивающие вероятность кровотечений. В связи с этим далее нам бы хотелось рассмотреть роль ЦМК в развитии КН у пациентов с ФП и представить данные, касающиеся влияния ОАК на уровень их когнитивных функций.

Новые факторы риска КН у больных с ФП – ЦМК

ЦМК – небольшие (<10 мм) участки снижения магнитно-резонансного сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эха [8]. Чаще всего они встречаются у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией (корковые и подкорковые ЦМК – лобарные) и АГ (ЦМК в области базальных ганглиев – глубокие) [9]. Их распространенность в популяции увеличивается с возрастом и может достигать 36% у лиц старше 80 лет [10]. ЦМК чаще имеются у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ; до 83% случаев), а также у пациентов с умеренными КН (20–43%), болезнью Альцгеймера (8–32%) и сосудистой деменцией (65–85%), в отличие от пациентов без КН [9].

Распространенность ЦМК при ФП изучена в основном у пациентов, перенесших кардиоэмболический ИИ, однако и у пациентов с ФП без ИИ в анамнезе распространенность ЦМК высока – до 20% [1]. Данные исследований, в которых оценивалась распространенность

ЦМК при ФП, противоречивы, что может быть связано с различной разрешающей способностью магнитно-резонансных томографов и используемыми последовательностями. Так, в работе S. Horstmann и соавт. [11], в которой ретроспективно проанализированы данные регистра инсультов [785 пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), средний возраст – $63,9 \pm 14,2$ года], ЦМК чаще встречались у пациентов с ФП, чем у пациентов без ФП (30,5 и 22,4% соответственно). В исследовании T.J. Song и соавт. [12] (550 пациентов с ФП и ИИ в анамнезе, средний возраст $70,4 \pm 10,5$ года) распространенность ЦМК составляла 31,5%, тогда как в другой похожей работе – всего 6,8% [13]. Имеются данные, что ЦМК при ФП чаще встречаются у пациентов, которые имеют более высокий балл по шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc [12].

В ретроспективном исследовании наличие ≥ 5 ЦМК у пожилых пациентов с ФП, перенесших ИИ (504 пациента, средний возраст 70 ± 11 лет), являлось независимым предиктором смерти от всех причин [отношение рисков (ОР) 1,99] и смерти от ИИ (ОР 3,39), а также риска развития внутримозгового кровоизлияния [14]. В метаанализе когортных исследований с периодом наблюдения ≥ 6 мес (1552 участника с ИИ в анамнезе и ФП) риск внутримозгового кровоизлияния при наличии ЦМК был выше, чем у пациентов без ЦМК [отношение шансов (ОШ) 2,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–6,01] ($p=0,017$) [15]. При этом ежегодный риск внутримозгового кровоизлияния увеличивался в зависимости от количества ЦМК: у пациентов без ЦМК он составлял лишь 0,3% в год (95% ДИ 0,04–0,55%), у пациентов с ЦМК – 0,81% (95% ДИ 0,17–1,45%; $p=0,01$) и достигал максимума (2,48%) при наличии ≥ 5 ЦМК (95% ДИ 1,2–6,2%; $p=0,001$).

В литературе мы не встретили работ, первичной целью которых являлось изучение взаимосвязи ЦМК и КН при ФП. Связь ЦМК и КН изучена в основном в популяционных и когортных исследованиях. В большинстве из них включали пациентов, перенесших ИИ, при этом подгрупповой анализ в зависимости от наличия ФП не проводился. В Роттердамском исследовании (3257 участников, средний возраст $59,6 \pm 7,8$ года), после поправки на пол, возраст и уровень образования, наличие ЦМК увеличивало риск развития всех типов деменции (ОР 2,02; 95% ДИ 1,25–3,24) и деменции при болезни Альцгеймера (ОР 2,10; 95% ДИ 1,21–3,64) [7]. Аналогичные результаты были получены в субанализе Фрамингемского исследования (1296 участников, средний возраст 72 ± 8 лет): у лиц с ЦМК отмечалось увеличение риска деменции практически в 2 раза (ОР 1,74; 95% ДИ 1,00–3,01) [4]. В работе Y. Yakushiji и соавт. [16] (518 участников, возраст ≥ 30 лет) наличие ЦМК было ассоциировано с меньшим средним баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Наконец, в метаанализе когортных исследований с периодом наблюдения ≥ 3 мес было установлено, что ЦМК являются фактором риска развития деменции независимо от сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска [17].

В японском когортном исследовании K. Miwa и соавт. [18], в которое были включены 524 пациента (средний возраст $68 \pm 8,3$ года, медиана наблюдения 7,5 года), нали-

чие ЦМК (а не их количество и/или локализация) не было связано с риском развития деменции. В большинстве работ риск деменции увеличивался у пациентов с глубокими или смешанными ЦМК. Так, в упомянутом выше исследовании [18] риск возникновения деменции возрастал при смешанной локализации ЦМК (лобарные и в глубоких отделах белого вещества). Аналогичные результаты получены и во Фрамингемском исследовании [4]. В исследовании AGES-Reykjavik (2602 участника, средний возраст на момент базового визита $74,6 \pm 4,8$ года, медиана наблюдения 5,2 года) около 20% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) / антикоагулянты [19]. Установлено, что ЦМК смешанной локализации и глубокие ЦМК были ассоциированы с худшими показателями тестов для оценки памяти, скорости обработки информации и управляющих функций. При этом смешанные ЦМК наиболее выражено коррелировали с нарушением памяти и скоростью обработки информации. Вместе с тем в Роттердамском исследовании лобарные ЦМК были ассоциированы с нарушением управляющих функций и памяти, а ЦМК других локализаций – со снижением скорости обработки информации [7].

Нет однозначного мнения и по поводу связи числа ЦМК с КН. Так, в работе К. Miwa и соавт. [18] наличие ≥ 2 ЦМК увеличивало риск развития деменции, а в Роттердамском исследовании ухудшение когнитивных функций отмечалось при наличии >4 ЦМК [7]. Наконец, в исследовании AGES-Reykjavik наличие ≥ 3 глубоких ЦМК или ЦМК смешанной локализации коррелировало с нарушением памяти, а наличие ≥ 3 лобарных ЦМК – со снижением скорости обработки информации [19].

В последние годы появились единичные работы, посвященные анализу связи ЦМК с приемом антикоагулянтов. Так, в исследовании S. Horstmann и соавт. [11] большее число ЦМК выявлено у пациентов, получавших ОАК, по сравнению с пациентами, которым такая терапия не проводилась, – 36,7 и 22,8% соответственно ($p=0,03$). В то же время в субанализе Фрамингемского исследования (1965 участников, средний возраст $66,5 \pm 11,0$ года) не обнаружено связи между приемом ОАК и наличием ЦМК, однако и число таких пациентов в данном исследовании было крайне мало (4,4%) [20]. В исследовании CROMIS-2 [21], включавшем 1490 пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА, 37% из которых получали прямые ОАК (ПОАК) и 62% – антагонисты витамина К (АВК), тип антикоагулянтной терапии не влиял на увеличение риска внутримозгового кровоизлияния при наличии ЦМК. Тем не менее результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что наиболее часто с развитием и увеличением числа ЦМК у пациентов с ФП ассоциирован прием варфарина [22, 23]. В связи с этим особый интерес представляют данные недавно опубликованного крупного метаанализа (35 исследований, 18 825 участников), в котором показано, что прием варфарина связан со статистически значимым увеличением распространенности ЦМК (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23–2,18), в то время как при приеме ПОАК подобной ассоциации не отмечено [23]. В исследовании Y. Soo и соавт. [24] не выявлено зависимости между наличием ЦМК и длительностью приема ПОАК, а в небольшом проспективном исследовании T. Saito и соавт. [25] (69 пациентов с ФП) применение ПОАК в течение 1 года не приводило к увеличению числа ЦМК.

В еще меньшем числе работ изучалось влияние отдельных препаратов из группы ПОАК на риск возникновения ЦМК у пациентов с ФП. Так, в ретроспективном исследовании (585 больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние; 5 пациентов принимали ривароксабан, 56 – варфарин) множественные ЦМК (≥ 4) чаще встречались у больных, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин (80 и 29% соответственно; $p=0,04$) [26]. Влиянию дабигатрана на риск развития ЦМК было посвящено лишь одно экспериментальное исследование на мышах с церебральной амилоидной ангиопатией, в котором не выявлено увеличения числа ЦМК [27].

Единственным препаратом, воздействие которого на ЦМК изучалось в рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, является апиксабан. Так, в дополнительном субанализе исследования AVERROES, получившем название AVERROES-MRI [28], одной из вторичных конечных точек являлось сравнение влияния апиксабана и АСК на возникновение новых ЦМК у пациентов с ФП. В анализ были включены 1185 пациентов (601 в группе апиксабана и 579 в группе АСК), которым выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) при базовом визите. Повторная МРТ в конце периода наблюдения (медиана 1 год) была проведена 79,8% пациентов, получавших апиксабан, и 77,0% больных, принимавших АСК. Авторы установили, что прием апиксабана не увеличивает число новых ЦМК по сравнению с приемом АСК ($p=0,47$).

В настоящее время продолжается рандомизированное клиническое исследование III фазы ARISTA, в котором проводится сравнительный анализ влияния апиксабана и варфарина на состояние КН у пациентов с ФП, а также изучается потенциальное влияние этих препаратов на возникновение гиперинтенсивных очагов белого вещества (ГИБВ) и ЦМК по данным МРТ [29]. В работу планируется включить 280 пациентов в возрасте 60 лет и старше с ФП с суммарным баллом по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , либо ранее не получавших апиксабан, либо принимавших его <1 мес. В исследование не будут входить больные с клапанной ФП, деменцией, тяжелым кровотечением в анамнезе, принимающие АСК в дозе >100 мг/сут, а также нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии. Планируемый период наблюдения в исследовании составляет 2 года, результаты ожидаются в 2023 г.

Влияние антикоагулянтной терапии на когнитивные функции у пациентов с ФП

В настоящее время влияние ОАК на КН и деменцию широко изучается. В последние годы было опубликовано несколько метаанализов, посвященных этой теме. В систематический обзор и метаанализ P. Mongkhon и соавт. [30] вошло шесть исследований: одно рандомизированное контролируемое, два проспективных наблюдательных и три ретроспективных наблюдательных. В метаанализ включали исследования, в которых имелись данные о влиянии ОАК (как АВК, так и ПОАК) на когнитивные функции у пациентов в возрасте 18 лет и старше, с ФП, без деменции. Первичной конечной точкой служило развитие деменции или КН у пациентов, получающих ОАК,

по сравнению с пациентами, не принимающими эти препараты. Вторичной конечной точкой являлась связь между временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне и риском развития КН. В двух исследованиях деменция диагностировалась с помощью КШОПС, в трех – на основании шифров Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров и еще в одном – с помощью модифицированного 13-пунктного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса и опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека. В метаанализ вошли данные 452 878 пациентов (от 258 до 444 106 участников в каждом исследовании), средний возраст – от 71,0 до 81,5 года, средний период наблюдения – от 2,7 года до 9 лет. Авторы пришли к выводу, что применение ОАК снижает риск деменции у пациентов с ФП (скорректированное ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93; $I^2=59,7\%$; $p=0,005$). Кроме того, высокое значение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($>75\%$) также ассоциировалось со снижением риска деменции (ОР 0,38; 95% ДИ 0,22–0,64; $I^2=81,8\%$; $p<0,001$). В ходе метаанализа в подгруппах пациентов, получающих ПОАК или АВК, сравнивали вероятность возникновения деменции, однако статистически значимых различий не получено (ОР 0,97; 95% ДИ 0,67–1,40; $p=0,871$). Вместе с тем, в отличие от пациентов, не принимающих ОАК, больные, получавшие терапию ПОАК, имели статистически значимо меньший риск деменции (ОР 0,40; 95% ДИ 0,30–0,54; $p<0,001$).

В 2018 г. опубликован метаанализ С. Zhang и соавт. [5], в котором изучалось влияние ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) по сравнению с АВК на составную конечную точку из любых КН у пациентов с ФП. В него вошли шесть рандомизированных контролируемых исследований и два исследования реальной клинической практики, представляющие собой ретроспективный анализ баз данных. В метаанализ в общей сложности было включено 97 595 пациентов, из них 55 337 получали ПОАК, 42 258 – АВК или АСК. Период наблюдения – от 0,25 до 2,8 года, средний возраст пациентов – 64–73,7 года, инсульт, ТИА или системные эмболические события в анамнезе имелись в 7,4–54,8% случаев. В результате обнаружена связь с пограничной статистической значимостью между применением ПОАК по сравнению с приемом АВК/АСК и снижением риска КН: ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–0,98 – для модели фиксированных эффектов и ОР 0,77; 95% ДИ 0,53–1,01 – для модели случайных эффектов без статистически значимой гетерогенности между исследованиями ($I^2=39,4\%$; $p=0,12$). Различий между отдельными ПОАК по влиянию на КН не обнаружено.

В другом систематическом обзоре и метаанализе 2018 г. изучалась взаимосвязь применения ОАК у пациентов с ФП и развития КН. Метаанализ включал восемь исследований (семь ретроспективных когортных и одно проспективное когортное) [31]. Основными критериями отбора работ в метаанализ служили возраст пациентов с ФП ≥ 18 лет и отсутствие у них деменции и умеренных или тяжелых КН. Больные, получающие только антитромбоцитарные препараты, из исследования исключались. Метаанализ объединил в общей сложности 471 057 па-

циентов (от 258 до 444 106 в каждом из исследований), средний возраст – 63,5–74,8 года, средний период наблюдения – от 243 дней до 9 лет. Авторы установили, что применение ОАК ассоциируется со снижением риска КН и деменции (ОР 0,71; 95% ДИ 0,69–0,74; $p<0,00001$), причем ПОАК имели преимущество перед АВК: на фоне использования ПОАК наблюдалось более выраженное снижение риска КН и деменции (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37–0,71; $p<0,00001$). Как и в метаанализе Р. Mongkhon и соавт. [30], в этой работе продемонстрировано ухудшение прогноза в отношении КН при недостаточной длительности нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($<25\%$ против $>75\%$ времени; ОР 3,02; 95% ДИ 1,12–8,91; $p=0,03$). В этом метаанализе сравнение между отдельными ПОАК не проводилось.

Наконец, также в 2018 г. было опубликовано исследование реальной клинической практики, в котором анализировались сведения, полученные из двух баз данных медицинского страхования – MarketScan и Optum Clinformatics [32]. Пациентов включали в исследование, если у них в медицинской карте была зафиксирована по крайней мере одна госпитальная или две амбулаторные записи с интервалом от 7 дней до 1 года о наличии диагноза ФП, отсутствовало поражение митрального клапана (прежде всего, митральный стеноз) и имелось хотя бы одно назначение варфарина или ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). Необходимы были сведения о состоянии здоровья на протяжении не менее 90 дней, предшествовавших моменту включения. Из исследования исключали больных, которые принимали ОАК в период 90 дней до диагностики ФП, а также пациентов с деменцией в анамнезе. Первичной конечной точкой служили новые случаи деменции. В исследование вошли 307 099 пациентов из базы данных MarketScan и 161 346 больных из базы данных Optum Clinformatics. Медиана наблюдения – от 0,7 до 2,2 года. После псевдорандомизации средний возраст пациентов составлял 66–73 года, средний балл по CHA₂DS₂-VASc – 2,9–4,3. В результате обнаружено, что прием ПОАК ассоциировался со статистически значимо меньшим риском развития деменции по сравнению с приемом варфарина: для дабигатрана он составил 0,85 (95% ДИ 0,71–1,01); для ривароксабана – 0,85 (95% ДИ 0,74–0,94); для апиксабана – 0,80 (95% ДИ 0,65–0,97). По влиянию на риск деменции ПОАК статистически значимо не различались (дабигатран против ривароксабана: ОР 1,02; 95% ДИ 0,79–1,32; дабигатран против апиксабана: ОР 0,92; 95% ДИ 0,63–1,36; апиксабан против ривароксабана: ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,19), однако по сравнению с варфарином наибольшее снижение риска деменции в абсолютных значениях получено в группе апиксабана – 20%, в то время как для остальных ПОАК этот показатель составлял 15%.

Заключение

Таким образом, в настоящее время ЦМК можно рассматривать в качестве нового фактора риска КН у пациентов с ФП. Влияние ОАК как ведущего компонента терапии неклапанной ФП на риск ЦМК и КН требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные указывают на некоторое повышение риска ЦМК при приеме варфарина. Среди ПОАК единственным препаратом, доказав-

шим отсутствие влияния на повышение риска ЦМК в рамках рандомизированного контролируемого исследования, оказался апиксабан (Эликвис®). Принимая во внимание результаты исследований последних лет, можно говорить о положительном влиянии ОАК на темпы и риск когнитивного снижения у больных с ФП, причем ПОАК имеют преимущество по сравнению с АВК, что отчасти обусловлено отдельными патогенетическими меха-

низмами, которые описаны в настоящем обзоре. Имеющиеся на сегодняшний день данные также позволяют выделить апиксабан как перспективный ПОАК, характеризующийся оптимальным сочетанием эффективности и безопасности у пациентов с ФП, в том числе снижением риска развития деменции без увеличения вероятности возникновения микрокровоизлияний в веществе головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Microbleeds. *Curr Atheroscler Rep*. 2015 Aug;17(8):47. doi: 10.1007/s11883-015-0524-7
- 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.
- Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019;(9):8-13. [Parfenov VA. Combination and mutual influence of Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology. *Meditsinskii sovet*. 2019;(9):8-13 (In Russ.)].
- Romero JR, Beiser A, Himali JJ, et al. Cerebral microbleeds and risk of incident dementia: the Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2017 Jun;54:94-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.018. Epub 2017 Mar 6.
- 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.
- Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(1S):6-12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet*. 2017;(1S):6-12 (In Russ.)].
- Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934-43. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.1017
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):4-17.
- [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):4-17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
- Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205
- Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181
- Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, et al. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol*. 2015 Oct;22(10):1355-62. doi: 10.1111/ene.12608. Epub 2014 Dec 30.
- Song TJ, Kim J, Lee HS, et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2013 Mar;20(3):502-8. doi: 10.1111/ene.12003. Epub 2012 Oct 11.
- Chatzikonstantinou A, Willmann O, Szabo K, Hennerici MG. Cerebral microbleeds are uncommon in ischemic stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neuroimaging*. 2011 Apr;21(2):103-7. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00440.x
- Song TJ, Kim J, Song D, et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology*. 2014 Oct 7;83(15):1308-15. doi: 10.1212/WNL.0000000000000862. Epub 2014 Sep 3.
- Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017 Dec 5;89(23):2317-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000004704. Epub 2017 Nov 8.
- Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3323-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516112. Epub 2008 Aug 7.
- Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018 Jul;13(5):454-68. doi: 10.1177/1747493017751931. Epub 2018 Jan 17.
- Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology*. 2014 Aug 12;83(7):646-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000000692. Epub 2014 Jul 11.
- Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2089-97. doi: 10.1212/WNL.0000000000003983. Epub 2017 May 3.
- Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014 May;45(5):1492-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130. Epub 2014 Apr 8.
- Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multi-centre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-48. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
- Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1222-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572594. Epub 2010 Apr 29.
- Cheng Y, Wang Y, Song Q, et al. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Oct 15. doi: 10.1007/s00415-019-09572-x
- Soo Y, Abrigo J, Leung KT, et al. Correlation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant exposure and cerebral microbleeds in Chinese patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):680-6. doi: 10.1136/jnnp-2017-317151. Epub 2018 Mar 29.

25. Saito T, Kawamura Y, Sato N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun;24(6):1373-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018. Epub 2015 Apr 4.
26. Hagii J, Tomita H, Metoki N, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: comparison with those during warfarin. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2805-7. doi: 10.1161/STROKEA-HA.114.006661. Epub 2014 Jul 31.
27. Michael N, Grigoryan MM, Kilday K, et al. Effects of dabigatran in mouse models of aging and cerebral amyloid angiopathy. *Front Neurol*. 2019 Sep 27;10:966. doi: 10.3389/fneur.2019.00966. eCollection 2019.
28. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J*. 2016 Aug;178:145-50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.019. Epub 2016 Apr 17.
29. Trial of Apixaban vs Warfarin in Reducing Rate of Cognitive Decline, Silent Cerebral Infarcts and Cerebral Microbleeds in Patients With Atrial Fibrillation (ARISTA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03839355>
30. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jan;96:1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.025. Epub 2018 Nov 2.
31. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of anticoagulant therapy with cognitive impairment among patients with atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Jun;71(6):380-7. doi: 10.1097/FJC.0000000000000575
32. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, et al. Association of oral anticoagulant type with risk of dementia among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009561. doi: 10.1161/JAHA.118.009561

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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>

Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение

Головачева В.А., Строков И.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Самая распространенная форма поражения периферической нервной системы при сахарном диабете – дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДСПН). Хроническая гипергликемия, дислипидемия, нарушение микроциркуляции считаются ключевыми механизмами развития ДСПН, но ее патогенез до конца не ясен и продолжает изучаться. В статье анализируются вопросы диагностики ДСПН, эффективные принципы лечения пациентов. Обсуждается применение альфа-липоевой кислоты (АЛК) как препарата для патогенетического лечения ДСПН. Описываются результаты клинических исследований по лечению ДСПН с помощью препаратов АЛК.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; полиневропатия; диагностика; лечение; альфа-липоевая кислота; тиоктовая кислота.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Строков ИА. Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118

Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment

Golovacheva V.A., Strokov I.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The most common form of peripheral nervous system damage in diabetes mellitus is distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSSMPN). Chronic hyperglycemia, dyslipidemia, and impaired microcirculation are considered to be the key mechanisms for the development of DSSMPN, but its pathogenesis is still unclear and continues to be studied. The paper analyzes the issues of diagnosis of DSSMPN and the effective principles of patient treatment. It also discusses the use of alpha-lipoic acid (ALA) as a drug for the pathogenetic treatment of DSSMPN and describes the results of clinical trials of its treatment with ALA preparations.

Keywords: diabetic polyneuropathy; polyneuropathy; diagnosis; treatment; alpha-lipoic acid; thioctic acid.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Strokov IA. Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – неврологическое осложнение сахарного диабета (СД) [1]. Частота поражения периферической нервной системы при СД, по данным разных авторов, составляет от 12 до 95% [2]. Такая вариабельность результатов эпидемиологических исследований объясняется особенностями обследования пациентов, критериями и методами диагностики. Самая распространенная форма ДПН – типичная ДПН, или дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДСПН), которая определяется у 50% пациентов с СД [3]. Важно отметить, что в России наблюдается гиподиагностика ДПН среди взрослых пациентов с СД 1-го и 2-го типа [4]. Так, авторы крупного российского исследования, включавшего 11 240 пациентов, показали, что среди взрослых пациентов с СД 1-го типа реальная распространенность ДПН была выше регистрируемой на 30,5%, а среди взрослых пациентов с СД 2-го типа – на 46,3%. Было отмечено, что большинство незарегистрированных случаев ДПН приходилось на ранние стадии, когда лечение заболевания и профилактика осложнений наиболее эффективны.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):113–118

Из-за поздней диагностики ДПН (и, в частности, ДСПН) и отсутствия ее адекватной терапии у пациентов могут развиваться язвы стоп, гнойные раны («диабетическая стопа») и возникать необходимость ампутации пальцев или стопы [5]. У половины пациентов с ДСПН развивается интенсивная невропатическая боль, которая ухудшает ночной сон, снижает активность в течение дня и может приводить к психологическим проблемам (сниженное настроение, тревожность) или к клинически выраженным психическим нарушениям (депрессия, тревожные расстройства) [6]. Ранняя диагностика и адекватная терапия ДСПН позволяют предупредить развитие «диабетической стопы», невропатической боли, ампутации конечностей [7].

Факторы риска ДСПН

Длительное нарушение метаболизма глюкозы – основной фактор, приводящий к ДСПН [8, 9]. На вероятность развития ДСПН влияют возраст, длительность СД и уровень гликированного гемоглобина в крови. К другим факторам

риска ДСПН относятся ожирение, артериальная гипертензия, курение и дислипидемия [10]. Женский пол, ожирение, выраженное повреждение нервных волокон, тяжелое течение гипергликемии являются факторами риска болевой формы ДСПН [11]. Дислипидемия наряду с гипергликемией приводит к образованию свободных радикалов кислорода, дисфункции митохондрий в клетках эндотелия сосудистой стенки и шванновских клетках периферических нервов, к демиелинизации нервных волокон и аксонопатии [12].

Клиническая картина ДСПН

ДСПН обычно развивается медленно — в течение нескольких месяцев или лет [13]. У некоторых пациентов процессы повреждения периферических нервов, обусловленного СД, могут протекать бессимптомно и язва стопы становится первым клиническим проявлением ДСПН [7]. Однако у большинства пациентов ДСПН дебютирует с одного или нескольких невропатических симптомов в дистальных отделах ног: парестезии (ощущение ползания мурашек или покалывания), онемение, боль (жгучая, стягивающая, стреляющая, ноющая). При ДСПН симптомы развиваются симметрично в правых и левых конечностях, сначала появляются в дистальных отделах ног и всегда более выражены в ногах.

При неврологическом обследовании вначале может выявляться только ослабление вибрационной чувствительности в стопах [13]. По мере прогрессирования заболевания начинает обнаруживаться полиневропатический тип расстройств чувствительности (глубокой, тактильной, болевой, температурной) по типу «носков» и «перчаток», ослабевают или утрачиваются ахилловы и другие сухожильные и периостальные рефлексы. При осмотре кожных покровов стоп и голеней обнаруживаются характерные трофические изменения: сухость, шелушение, гиперкератоз, изменение цвета кожи (участки гиперпигментации), обеднение волосяного покрова, а в запущенных случаях ДСПН — язвенные дефекты, нагноения.

Диагностика ДСПН

Если эндокринолог впервые установил диагноз СД 1-го типа, у пациента отсутствуют субъективные жалобы на неприятные и болезненные ощущения в ногах, нет изменений при объективном осмотре ног, то полное обследование на наличие ДСПН следует проводить через 5 лет после диагностирования СД 1-го типа и далее ежегодно. Если же эндокринолог впервые диагностировал у пациента СД 2-го типа, то рекомендуется сразу после установления диагноза направить пациента к неврологу для обследования на наличие ДСПН [14]. Всех пациентов с СД 2-го типа рекомендуется ежегодно обследовать на наличие ДСПН, поскольку во многих случаях повреждение периферических нервов длительно протекает бессимптомно или выражено минимально. Чем позже выявлена ДСПН, тем сильнее будут повреждения периферических нервов и меньше вероятность эффективно помочь пациенту. Поэтому ранняя диагностика ДСПН имеет важное практическое значение.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра ДСПН кодируется как «G63.2. Диабетическая полиневропатия» [15]. Диагноз ДСПН устанавливается на основании жалоб пациента, клинической картины заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатов инструментальных методов исследования, которые подтверждают поражение периферических нервов.

Для диагностики ДСПН рекомендуется последовательно провести несколько этапов обследования пациента с СД [1, 7, 13]:

1. *В беседе с пациентом выявить характерные жалобы и типичную клиническую картину ДСПН.* Учитывая возможность длительного течения ДСПН бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, всех пациентов с СД рекомендуется активно расспрашивать на предмет наличия симптомов ДСПН. Такой подход позволит своевременно заподозрить ДСПН, провести необходимые дополнительные исследования и предупредить развитие необратимых инвалидизирующих состояний. Для активного расспроса пациента можно использовать специальные шкалы, которые помогают диагностировать ДСПН и наблюдать ее течение в динамике. К таким шкалам относятся, например, NSS (Neurological Symptoms Score — Шкала неврологических симптомов) и TSS (Total Symptom Score — Шкала общего счета симптомов). Врач уточняет у пациента наличие онемения, покалывания, жжения, утомляемости, судорог, боли в конечностях; просит пациента указать локализацию этих симптомов (в пальцах, кистях, стопах или голенях) и время их появления (днем или ночью). У пациентов с ДСПН могут выявляться любые из представленных симптомов, которые в начале заболевания локализируются в ногах (преимущественно в стопах), беспокоят эпизодически или постоянно, усиливаются к вечеру или в ночное время.

2. *Провести внешний осмотр конечностей, определить характерные для ДСПН изменения их внешнего вида.*

3. *Исследовать неврологический статус, выявить типичные для ДСПН неврологические изменения.* Неврологическое обследование имеет очень важное значение в диагностике ДСПН даже на ранних стадиях. Следует помнить, что нередко в начале заболевания единственным симптомом ДСПН может быть снижение вибрационной чувствительности в ногах. В дальнейшем присоединяются нарушения поверхностной чувствительности и обычно легкие симптомы периферического пареза в конечностях, преимущественно в ногах.

4. *Провести электронейромиографию (ЭНМГ) периферических нервов рук и ног.* При легких или субклинических проявлениях ДСПН наиболее часто обнаруживается замедление скорости проведения по дистальным отделам периферических нервов, что указывает на преобладание демиелинизации. При клинически выраженной ДСПН выявляются признаки как демиелинизации, так и аксональной дегенерации. По мере прогрессирования невропатии обычно отмечается преобладание аксональной дегенерации: значительное снижение амплитуды мышечного ответа и потенциала действия в дистальных отделах нерва. ЭНМГ — золотой стандарт диагностики невропатии толстых волокон периферических нервов.

5. *Оценить функциональное состояние тонких волокон в периферических нервах.* ДСПН нередко дебютирует с поражения тонких волокон, при этом жалобы у пациента могут отсутствовать, а при ЭНМГ не выявляется никаких повреждений периферических нервов ног. В этом случае для ранней диагностики ДСПН целесообразно оценить состояние тонких нервных волокон — чувствительных и вегетативных. Функцию тонких вегетативных волокон оценивают с помощью ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования. Функцию тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность, определяют с помощью количественного сенсорного тестирования.

6. *Исключить другие причины полиневропатии.* Если у пациента диагностирован СД, то высока вероятность, что у него разовьется полиневропатия именно диабетической природы. Особенно это касается пациентов с СД 2-го типа, так как даже при хорошем лекарственном контроле уровня глюкозы в крови вероятность развития ДСПН может сохраняться. Но в 10% случаев у пациентов с СД наблюдаются полиневропатии недиабетической природы – воспалительные, дизиммунные, гипотиреоидные, В₁₂-дефицитные, наследственные.

К современным информативным методам ранней диагностики повреждения и утраты нервных волокон периферических нервов при ДСПН относятся несколько видов обследования: биопсия кожи дистального отдела ноги с оценкой плотности интрадермальных нервных волокон, корневальная конфокальная микроскопия с оценкой плотности тонких волокон в роговице глаза, исследование функции потовых желез стоп с помощью количественных судомоторных рефлекс-тестов [14].

Лечение ДСПН

Лечение, которое могло бы полностью восстановить поврежденные вследствие СД периферические нервы, отсутствует [13]. Поэтому профилактика ДСПН и ее лечение уже на ранней стадии – ключевой компонент в ведении пациентов с СД. Лечение ДСПН состоит из адекватной терапии СД, коррекции сочетанных сердечно-сосудистых факторов риска и образа жизни, симптоматической фармакотерапии боли и патогенетической терапии [2, 5, 14, 16].

Оптимальный контроль уровня гликемии

Основа ведения пациентов с СД и ДСПН – контроль уровня гликемии и поддержание его на оптимальном уровне [1, 13]. Однако результаты исследований для пациентов с СД 1-го и 2-го типа различаются. Так, оптимальный контроль уровня гликемии у пациентов с СД 1-го типа позволяет достоверно предупредить развитие ДСПН, а также значимо замедлить ее прогрессирование [17]. В отношении пациентов с СД 2-го типа были получены другие результаты: в этом случае оптимальный контроль уровня гликемии позволяет предупредить или замедлить прогрессирование ДСПН, но не в такой значимой степени, как при СД 1-го типа [9]. Авторы обзоров и метаанализов считают, что у пациентов с СД 2-го типа вид фармакотерапии (таблетированные сахароснижающие средства или инсулин) и интенсивность этой терапии влияют на риск развития и прогрессирования ДСПН [7].

Образ жизни и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска

Для пациентов с СД большое значение имеет образ жизни [1, 13, 14]. Поддержание нормальной массы тела, физическая активность в течение дня, соблюдение диеты помогают поддерживать оптимальный уровень гликемии, предупреждать развитие и прогрессирование ДСПН. Артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение являются факторами риска ДСПН, поэтому необходима их адекватная коррекция. Всем пациентам с СД, особенно 1-го типа, необходима психологическая поддержка. При наличии сочетанных психологических проблем или невротических расстройств эффективно применение когнитивно-поведенческой терапии – метода психотерапии, который включен в рекомендации по лечению СД, тре-

воги, депрессии, инсомнии и хронической боли. Продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода в лечении пациентов с СД 1-го или 2-го типа с ДСПН [16].

Симптоматическая фармакотерапия болевой формы ДСПН

Если у пациента с ДСПН развилась невропатическая боль, то оптимизация контроля за уровнем гликемии не приведет к значимому облегчению боли [14]. Специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДСПН пока не разработано, поэтому единственный метод, который может значимо облегчить невропатическую боль, – это терапия антиконвульсантами или антидепрессантами [7]. К препаратам, используемым для лечения болевой формы ДСПН, относятся амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин [9, 14]. Выбор лекарственного препарата осуществляет врач, учитывая противопоказания и сопутствующие заболевания, а также сочетанные жалобы у пациента с ДСПН (бессонница, тревожность, сниженное настроение, головная боль напряжения и т. д.).

Патогенетическая фармакотерапия ДСПН

Патогенетическая терапия представляет наибольший практический интерес и вызывает дискуссии среди экспертов [1, 7, 13]. В российской практике для лечения пациентов с ДСПН в стационарных и амбулаторных условиях широко применяются альфа-липоевая кислота (АЛК) и витамины группы В.

Альфа-липоевая кислота

АЛК (син.: 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота, тиоктовая кислота) была обнаружена в митохондриях как вещество, выполняющее функцию коэнзима [18]. АЛК катализирует окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пирувата и альфа-кетоглутората). Это липофильный антиоксидант, при введении в организм восстанавливающийся до дигидролипоевой кислоты, которая нейтрализует свободные радикалы и супероксиды. Данные функции и определяют возможности применения АЛК в лечении пациентов с ДСПН, потому что при СД происходит повреждение нервных волокон и микроциркуляторного русла вследствие окислительного стресса.

ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – «Альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии») – первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности АЛК при внутривенном введении в лечении ДСПН, проведенное в Германии [18]. Авторы исследования пришли к следующим выводам: 1) АЛК – эффективный и безопасный препарат для лечения ДСПН; 2) оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг; терапия в дозе 1200 мг не оказалась более эффективной, но при увеличении дозы повышался риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота); 3) шкала TSS признана основным инструментом для оценки эффективности лечения препаратами АЛК. ALADIN III – второе исследование, посвященное оценке эффективности внутривенного введения АЛК при ДСПН, также проведенное в Германии [19]. Авторы данного исследования сделали выводы, что через 3 нед после начала лечения отмечалось достоверное уменьшение количества баллов по шкале NIS-LL, снижение выраженности позитивных (боль, жжение, парестезия) и негативных (гипестезия, онемение) невропатических симпто-

мов и неврологического дефицита (парезы, снижение или выпадение рефлексов). SYDNEY I (Symptomatic Diabetic Neuropathy – «Симптоматическая диабетическая невропатия») – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в России [20]. Авторы продемонстрировали, что на 4-й неделе от начала лечения было получено значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН по шкалам TSS и NIS-LL в сравнении с исходными показателями. Результаты данного исследования подтвердили эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут. Крупное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование NATHAN II (Neurological Assessment of Thiocctic Acid in diabetic Neuropathy – «Неврологическая оценка эффективности применения тиоктовой кислоты при диабетической невропатии») также показало преимущества терапии АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно перед плацебо (ПЛ) [21].

D. Ziegler и соавт. [21] опубликовали метаанализ 4 представленных выше исследований (ALADIN, ALADIN II, SYDNEY, NATHAN II), в котором сравнили данные 716 пациентов с ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов, получавших ПЛ. Уменьшение числа баллов по шкале TSS более чем на 50% достоверно чаще встречалось в группе АЛК (у 52,7% пациентов), чем в группе ПЛ (у 36,9% пациентов; $p < 0,05$). Среди всех симптомов на фоне терапии АЛК в наибольшей степени облегчалось жжение. Изучение динамики симптомов по шкале NSS на фоне лечения проводилось только по трем исследованиям, так как в исследовании ALADIN шкала NSS не применялась. По шкале NSS пациенты из группы АЛК показали улучшение, по статистической значимости не превосходящее таковое ПЛ. Но при оценке отдельных симптомов по шкале NSS было установлено, что после терапии болевая и тактильная чувствительность, ахилловы рефлексы достоверно более выражено улучшились в группе АЛК, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$). Авторы заключили, что курс терапии АЛК (600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней) приводит к значимому улучшению в отношении позитивных невропатических симптомов и неврологического дефицита, а риск развития побочных эффектов терапии АЛК очень низкий.

По результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II и NATHAN I, на фоне применения таблетированной формы АЛК отмечалось улучшение состояния пациентов с ДПН [22]. Оптимальная доза АЛК составила 600 мг/сут.

NATHAN I – крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось на базе 36 клиник Европы, США и Канады и включило 460 пациентов с ДПН [23]. Все пациенты были рандомизированы в две группы: 233 пациента получали АЛК в дозе 600 мг/сут, 227 пациентов – ПЛ. Терапия продолжалась в течение 4 лет. Авторы сделали вывод, что длительная терапия АЛК в дозе 600 мг/сут эффективно предупреждает прогрессирование ДПН и хорошо переносится пациентами. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie – «Исследование кардиальной автономной невропатии») показали положительное влияние АЛК в таблетированной форме на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца [19]. В группе пациентов, получавших АЛК 200 мг 4 раза в день в течение 4 мес, было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма, а в группе ПЛ такого не наблюдалось.

Авторы представленных исследований эффективности и безопасности АЛК при ДПН продемонстрировали, что АЛК улучшает состояние чувствительных, двигательных и вегетативных волокон в периферических нервах; снижает выраженность клинических проявлений ДПН и улучшает качество жизни пациентов. Тиогама® – немецкий препарат АЛК, выпускаемый в форме раствора для внутривенных инфузий и таблеток и широко применяющийся в российской клинической практике [24]. Его отличие от других препаратов АЛК заключается в том, что раствор Тиогаммы® уже готов к применению и не требует дополнительного приготовления – разведения физиологическим раствором перед внутривенным введением. В одной таблетке Тиогаммы® содержится 600 мг АЛК, что составляет суточную дозу для пациента с ДПН. Возможность принимать суточную дозу однократно повышает комплаентность пациента к терапии. Клинические исследования данного препарата показали его эквивалентность по эффективности и безопасности оригинальному веществу АЛК, изученному в представленных выше исследованиях. Предлагается двухэтапная схема терапии Тиогаммой®: в течение 10 дней проводят инфузии по 50 мл раствора в день, что соответствует 600 мг АЛК в день (вводится внутривенно капельно, медленно, в течение 30–40 мин), затем переходят на препарат в форме таблеток, 600 мг/сут в течение 50 дней [25]. Если по каким-либо причинам пациент не может получать внутривенные инфузии Тиогаммой®, то курс лечения можно начинать сразу с таблетированных форм. АЛК входит в российские стандарты лечения ДПН [26].

Витамины группы В

Витамины группы В играют важную роль в метаболических процессах, происходящих в нервной системе [27]. В медицинской практике препараты витаминов группы В применяются для лечения различных заболеваний [16, 28–35]. Комбинированные препараты, содержащие витамины В₁, В₆ и В₁₂, рассматриваются как возможные патогенетические средства лечения ДСПН. Проведено множество российских исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность комбинированных препаратов группы В в лечении пациентов с СД 1-го и 2-го типа и сочетанной ДСПН [25, 36–38]. В российской практике витамины группы В широко используются для лечения пациентов с ДСПН как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Заключение

Как было показано, ДСПН – самая распространенная форма поражения периферических нервов при СД. В 90% случаев у пациентов с СД полиневропатия имеет диабетическую природу, и только в 10% случаев она может быть связана с другими заболеваниями (например, с системными воспалительными, эндокринными, дефицитными состояниями). Ранняя диагностика ДСПН позволяет своевременно назначить эффективное лечение и предупредить развитие инвалидизирующих состояний (периферических парезов в ногах, язв и гангреноз стоп из-за нарушения чувствительности и присоединения инфекций, нарушения координации из-за сенситивной атаксии). Лечение при ДСПН состоит из оптимального контроля уровня гликемии, коррекции сочетанных сердечно-сосудистых факторов риска, модификации образа жизни (соблюдение диеты, физическая активность в течение

дня, поддержание нормальной массы тела), симптоматической фармакотерапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты или, в тяжелых случаях, опиоидные препараты) и патогенетической терапии (АЛК, витамины группы В). Тиогам-

ма® – препарат АЛК, широко используемый в российской клинической практике. Эффективность и безопасность АЛК при ДСПН продемонстрированы в международных исследованиях. АЛК входит в российские стандарты лечения ДПН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Садырин АВ, Карпова МИ, Долганов МВ. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности. РМЖ. 2016;(1):47-50. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Diabeticheskaya_polineuropatiya_voprosy_patogenezai_vozmoghnosti_lecheniya/ [Sadyrin AV, Karpova MI, Dolganov MV. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis issues and possibilities. *RMZh*. 2016;(1):47-50. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Diabeticheskaya_polineuropatiya_voprosy_patogenezai_vozmoghnosti_lecheniya/ (In Russ.)].
- Testaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-24. doi: 10.1212/WNL.43.4.817
- Сунцов ЮИ, Маслова ОВ, Дедов ИИ. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):3-8. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2010/1/030375-9660201011> [Suntsov YuI, Maslova OV, Dedov II. Screening for complications of diabetes mellitus as a method of evaluating the treatment and care of patients. *Problemy endokrinologii*. 2010;56(1):3-8. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2010/1/030375-9660201011> (In Russ.)].
- Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*. 2014;10(2):345-54. doi: 10.5114/aoms.2014.42588
- Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diab Res Clin Pract*. 2018;144:177-91. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020
- Kioskli K, Scott W, Winkley K, et al. Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Med*. 2019;20:1756-73. doi: 10.1093/pm/pnz071
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41:1068-75. doi: 10.2337/dc17-2062
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009;10:393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
- Yang H, Sloan G, Ye Y, et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева; 1995. Доступно по ссылке: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf [International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision. (ICD-10). Geneva; 1995. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf].
- Парфенов ВА, Головачева ВА, Фадеев ВВ и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. Медицинский совет. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 (In Russ.)].
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
- Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):421-30. doi: 10.1055/s-0029-1212132
- 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;26(3):770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
- Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;32(3):40-6. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polineuropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Alpha-lipoic acid – a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy? *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya*. 2013;32(3):40-6. Available at: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polineuropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html (In Russ.)].
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
- Пимонова ИИ. Применение препарата Тиогамма при заболеваниях периферической нервной системы. Медицинский вестник. 2010;21:526. [Pimonova II. The use of the drug Thiogamma in diseases of the peripheral nervous system. *Meditsinskiy vestnik*. 2010;21:526 (In Russ.)].
- Подачина СВ, Мкртумян АМ. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии. РМЖ. 2008;28:1887. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Milygamma_kompozitum_preparat_vybora_v_lechenii_diabeticheskoy_neuropatii/ [Podachina SV, Mkrtyunyan AM. Milgamma compositum – the drug of choice in the treatment of diabetic neuropathy. *RMZh*. 2008;28:1887. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Milygamma_kompozitum_preparat_vybora_v_lechenii_diabeticheskoy_neuropatii/ (In Russ.)].
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1577н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии». Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8364-prikaz-ministerstva-zdravoohra>

- neniya-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-1577n-ob-utverzhdanii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoj-polinevropatii [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 28, 2012 No. 1577n «On approval of the standard of primary health care for diabetic polyneuropathy». Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8364-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-1577n-ob-utverzhdanii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoj-polinevropatii> (In Russ.)].
27. Строков ИА, Фокина АС, Строков КИ, Дроконова ОО. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Медицинский совет. 2014;(5):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 [Strokov IA, Fokina AS, Strokov KI, Drokonova OO. Modern principles for the diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet*. 2014;(5):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 (In Russ.)].
28. Головачева ВА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией: современные рекомендации по диагностике и лечению, возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(18):24-9. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-24-29 [Golovacheva VA, Parfyonov VA. Management of patients with diabetic polyneuropathy: current guidelines for diagnosis and treatment, prospects for pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(18):24-9. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-24-29 (In Russ.)].
29. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Солоха ОА и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Solokha OA, et al. Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 (In Russ.)].
30. Стаховская ЛВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-101-105 [Stakhovskaya LV, Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV. Antitumor effects of the combined use of vitamins В₁, В₆ and В₁₂. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-101-105 (In Russ.)].
31. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 (In Russ.)].
32. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Федосеев СР, Мисуряева ЕВ. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):124-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128 [Emelyanova AYU, Zinovyeva OE, Fedoseev SR, Misyuryaeva EV. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):124-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128 (In Russ.)].
33. Парфенов ВА, Головачева ВА. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. Терапевтический архив. 2019;91(8):155-9. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315 [Parfenov VA, Golovacheva VA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155-9. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315 (In Russ.)].
34. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3
35. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии. Трудный пациент. 2009;(10):17-22. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vysokih-doz-vitaminov-gruppy-v-v-nevrologii/viewer> [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Solokha OA. The use of high doses of B vitamins in neurology. *Trudnyy patsiyent*. 2009;(10):17-22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vysokih-doz-vitaminov-gruppy-v-v-nevrologii/viewer> (In Russ.)].
36. Верткин АЛ, Городецкий ВВ. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма и Бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии. Фарматека 2006;(11):83-9. Доступно по ссылке: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6589> [Vertkin AL, Gorodetskiy VV. What is the advantage of benfotiamine-containing drugs Milgamma and Benfogamma in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Farmateka*. 2006;(11):83-9. Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6589> (In Russ.)].
37. Маркина ОА. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2003;(2):6-9. Доступно по ссылке: <https://medi.ru/info/11187/> [Markina OA. The importance of the dosage form and route of administration of B vitamins to provide effective treatment for diabetic polyneuropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;(2):6-9. Available at: <https://medi.ru/info/11187/> (In Russ.)].
38. Мелешкевич ТА, Лучина ЕИ, Лукашова МЕ. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения. РМЖ. 2010;14:907. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo [Meleshkevich TA, Luchina YEI, Lukashova ME. The experience of using the drug Milgamma in the conditions of the endocrinological department. *RMZh*. 2010;14:907. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.06.2020/5.07.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ООО «Верваг 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.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by WÖRWAG Pharma. 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Строков И.А. <http://orcid.org/0000-0001-6950-7166>

Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине

Парфенова Е.В.

ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Ведение пациентов с хронической болью в спине (ХБС) — одна из актуальных проблем современной медицины, так как ХБС связана с высоким уровнем инвалидизации, значительными социально-экономическими затратами, а также низким качеством жизни. При ведении пациентов с ХБС часто не учитываются сопутствующие расстройства, такие как инсомния, депрессия и тревога, которые вносят существенный вклад в тяжесть ХБС и связанную с этим инвалидизацию. Инсомния отмечается у большинства пациентов с ХБС, но относительно редко диагностируется, поэтому значительная часть пациентов не получает соответствующего лечения. Комбинация когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и лечебной гимнастики представляет собой одно из наиболее эффективных направлений терапии пациентов с ХБС, при этом большое значение имеет выявление сопутствующей инсомнии, лечение которой с помощью КПТ способно не только улучшить сон, но и снизить боль и повысить физическую и социальную активность пациентов. Положительный эффект при комплексном лечении достигается благодаря изменению представлений пациентов о прогнозе и причинах заболевания, а также увеличению двигательной активности и профилактике чрезмерных физических и статических нагрузок.

Ключевые слова: хроническая боль в спине; инсомния; когнитивно-поведенческая терапия; депрессия; тревога.

Контакты: Елена Владимировна Парфенова; parfenovaelenavlada@gmail.com

Для ссылки: Парфенова ЕВ. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-119-124

Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain

Parfenova E.V.

*Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow
43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia*

To manage patients with chronic back pain (CBP) is one of the urgent problems of modern medicine, as CBP is associated with high disability, considerable socioeconomic costs, and low quality of life. Concurrent disorders, such as insomnia, depression, and anxiety, which make a significant contribution to the severity of CBP and related disability, are frequently disregarded when managing patients with CBP. Insomnia is observed in the majority of patients with CBP, but it is relatively rarely diagnosed, therefore the bulk of patients do not receive appropriate treatment. Cognitive behavioral therapy (CBT) combined with therapeutic exercises is one of the most effective treatments in patients with CBP; moreover, of great importance is the identification of concomitant insomnia, whose treatment with CBT is able not only to improve sleep, but also to reduce pain and to increase the physical and social activities of patients. A positive combination treatment effect is achieved due to a change in the patients' ideas about the prognosis and causes of the disease, as well as to the increased intensity of physical activity and to the prevention of strenuous exercise and static stresses.

Keywords: chronic back pain; insomnia; cognitive behavioral therapy; depression; anxiety.

Contact: Elena Vladimirovna Parfenova; parfenovaelenavlada@gmail.com

For reference: Parfenova EV. Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-119-124

Ведение пациентов с хронической болью в спине (ХБС) — одна из актуальных проблем в медицинской практике, поскольку ХБС связана с высоким уровнем инвалидизации, значительными социально-экономическими затратами, а также низким качеством жизни [1]. При ведении пациентов с ХБС часто не учитываются сопутствующие расстройства, такие как инсомния, депрессия и тревога, которые вносят существенный вклад в тяжесть ХБС и связанную с этим инвалидизацию. При ХБС широко используется когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая может быть направлена на лечение и боли, и сопутствующих ей инсомнии, депрессии и тревоги.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):119–124

Инсомния при ХБС

Около половины пациентов с различными хроническими болевыми синдромами страдают инсомнией [2]. Распространенность данного расстройства среди пациентов с ХБС колеблется от 50 до 90% [3]. Инсомния негативно влияет на качество жизни, ежедневное функционирование, восприятие и переживание болевых ощущений; при этом социальные и профессиональные нарушения, вызванные хронической болью, усугубляются плохим качеством сна [4].

Инсомния и хронические болевые синдромы могут оказывать взаимное негативное влияние [5]. Инсомния способствует возникновению и хроническому течению боли,

и отсутствие ее лечения может быть основным препятствием для снижения боли [6, 7]. Также инсомния оказывает существенное влияние на инвалидизацию пациентов с ХБС [8].

Негативное влияние инсомнии на ХБС может быть связано с уменьшением продолжительности ночного сна. При суточной депривации сна даже у здоровых лиц повышается чувствительность к термической и механической боли [9], а после 60-часовой депривации сна снижается переносимость механической боли [10]. Депривация сна на одну ночь способна вызвать состояние генерализованной гипералгезии [9], что может быть связано с процессами периферической и центральной сенситизации [11]. Уменьшение продолжительности сна до 6 ч усиливает боль [12]. Наиболее значительно негативное влияние нарушений сна у пожилых людей [13], особенно при наличии сопутствующих заболеваний [14]. Выяснение взаимосвязи между нарушениями сна и фибромиалгией расценивается как одно из возможных направлений совершенствования терапии у пациентов с хронической болью [15].

Хроническая боль, в частности при фибромиалгии, может вызвать инсомнию [16], при этом эффективное лечение боли способно улучшить сон [17]. Однако инсомния может оказаться первичным расстройством, а хроническая боль — ее последствием [18]. Первичная и вторичная инсомнии имеют много похожих характеристик, из-за чего их сложно разделить на практике [19]. Эффективное лечение хронической боли не всегда улучшает качество сна [20].

В целом, при нормализации сна наблюдается снижение интенсивности болевых ощущений [21], поэтому при лечении пациентов с ХБС целесообразно оценивать качество сна и при наличии инсомнии проводить ее эффективное лечение.

Тревожные и депрессивные расстройства при инсомнии и ХБС

Сопутствующую депрессию или тревожные расстройства имеют более половины пациентов с ХБС и инсомнией [22]. Однако часто они не сообщают о наличии нарушений сна, плохого настроения и повышенной тревожности [23], поэтому врачи, к которым обращаются пациенты, составляют программу лечения на основе жалоб, среди которых преобладает боль. Связь депрессии и инсомнии сильнее, чем связь интенсивности боли и инсомнии, которая составляет важную часть депрессивного расстройства [24]. Игнорирование симптомов депрессии и тревоги может быть связано с негативной стигмой психических расстройств в целом и депрессии в частности [25]. Некоторые симптомы депрессии, такие как отсутствие мотивации, быстрая утомляемость, плохая концентрация, могут быть неправильно отнесены к инсомнии или считаются последствиями хронической боли. Если депрессия не диагностируется и, соответственно, не лечится, то ухудшается сон и усиливаются болевые ощущения [26]. Аналогично, если не выявляется и не лечится инсомния, нарастают проявления депрессии и тревоги [27], ухудшается соматическое состояние [28]. При выраженной депрессии инсомния остается значимым предиктором боли даже после уменьшения тяжести тревоги и депрессии [29]. Таким образом, интенсивность боли, инсомния и эмоциональные расстройства тесно взаимодействуют друг с другом, поэтому при ведении пациентов с ХБС требуется комплексный подход, который оценивает не только

интенсивность боли, но и сопутствующие нарушения сна и эмоциональные расстройства.

Депрессия и тревога способствуют развитию катастрофизации, которая представляет собой один из важнейших психологических механизмов формирования хронической боли и снижает эффективность лекарственных и психологических методов ее терапии [30].

Доказательства того, что психосоциальные факторы негативно влияют на результаты любого лечения, неопровержимы [30]. Тем не менее инсомния и эмоциональные нарушения в общей медицинской практике относительно редко выявляются и, соответственно, далеко не всегда эффективно лечатся [31].

КПТ при ХБС

При ведении пациентов с ХБС рекомендуется комплексный подход, включающий и психологические методы терапии [32]. Эффективность КПТ при ХБС доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [33]. Кроме того, КПТ, по результатам многочисленных исследований и метаанализов, эффективна при лечении инсомнии, депрессии и тревожных расстройств [34–36], которые, как уже отмечалось, развиваются у большинства пациентов с ХБС.

В модели КПТ делается особый акцент на изучении влияния мыслей на поведение, эмоции и симптомы заболеваний. Данный метод психотерапии сфокусирован преимущественно на текущей ситуации и актуальных проблемах и страхах, а не на влиянии прошлого на текущий опыт. Согласно теории КПТ, дезадаптивные мысли создают физиологический ответ на стресс, который обычно включает выброс адреналина и кортизола. При этом мысли могут представлять собой когнитивные искажения, которые имеют мало общего с реальностью, а основываются на страхах о будущем и на предположениях о негативном исходе ситуации [33]. Применение КПТ особенно значимо для лечения хронической боли, так как стрессовые события (в том числе и дезадаптивные мысли) оказывают неблагоприятное влияние на восприятие боли и функциональное состояние [37].

По данным одного из проведенных в нашей стране исследований [38], пациенты с ХБС имеют ошибочные представления о причинах (80%) и прогнозе заболевания (45,9%), а также о влиянии двигательной активности на боль в спине (36,5%). Свыше половины больных считают, что их заболевание ведет к инвалидности. Большинство пациентов катастрофизируют последствия боли, что провоцирует избегание любых видов двигательной активности (кинезиофобия), в том числе и работы по дому.

Пациенты с ХБС часто воспринимают боль при движении как сигнал о прогрессировании заболевания, поэтому в период КПТ следует убедить пациента, что усиление боли при умеренных физических нагрузках — это нормальная реакция организма, которая постепенно затухает при регулярных занятиях лечебной гимнастикой. Необходимы коррекция поведения и постепенное введение упражнений под наблюдением врача, а также повышение социальной активности [39].

Когнитивно-поведенческие стратегии для пациентов с ХБС могут включать в себя когнитивную реструктуризацию, методы релаксации, повышение физической активности, а также гигиену сна [40]. Когнитивная реструктуриза-

ция включает в себя выявление и рефрейминг автоматических негативных мыслей, а также изменение шаблонов поведения с целью выработки адаптивных стратегий [40]. Тренировки на расслабление включают в себя такие методики, как глубокое дыхание, постепенное расслабление мышц и визуализация, которые уменьшают мышечное напряжение и интенсивность болевых ощущений [40]. Повышение активности пациента — это поведенческая стратегия, используемая с целью помочь людям достичь эффективного ежедневного функционирования (выполнение бытовых дел, работа, спорт), несмотря на постоянную боль [40]. В случаях ХБС с инсомнией требуется дополнительное проведение КПТ инсомнии, направленной на соблюдение гигиены сна, контроль стимулов и т. д. [41].

Возможно проведение как индивидуальных, так и групповых занятий КПТ [33]. Индивидуальная КПТ устанавливает тесное взаимодействие между психотерапевтом и пациентом, позволяя обсуждать любые проблемы и вопросы, в частности наличие и необходимость терапии инсомнии и эмоциональных расстройств при ХБС. Однако индивидуальная КПТ очень затратна, а круг специалистов, владеющих методиками, довольно небольшой. Групповая КПТ помогает пациентам с ХБС преодолевать социальную изоляцию, вызванную постоянной болью. Люди, страдающие от боли, ощущают постоянную усталость, стараются избежать частого и длительного общения и в конечном итоге теряют интерес к межличностному взаимодействию [42]. Общение с другими пациентами в период групповой КПТ позволяет уменьшить процессы сенситизации, представляющие собой один из важнейших механизмов развития ХБС [43].

В настоящее время набирают популярность онлайн-курсы КПТ при ХБС [44] и при хронической боли другой локализации [45]. Онлайн-КПТ значительно улучшает состояние пациентов, снижает интенсивность боли и выраженность эмоциональных расстройств, при этом положительные эффекты сохраняются более 6 мес после завершения лечения [45]. Онлайн-КПТ экономически выгодна и пользуется популярностью среди пользователей мобильных приложений [44].

Приверженность КПТ выше среди пациентов, которые не получают лекарственную терапию [46]. Возможно, пациенты предпочитают КПТ, опасаясь побочных эффектов лекарственных средств.

КПТ при ХБС уменьшает интенсивность боли и психологический стресс, повышает способность человека справляться со своей болью [33]. Эффективность КПТ при хронической боли возрастает при длительном лечении; снижение интенсивности боли минимально при коротком курсе (1–5 нед) и максимально у большинства пациентов при длительном курсе (свыше 20 нед) [47]. Только 4-недельная групповая программа КПТ не приводит к значительному улучшению состояния пациентов, в отличие от 4-недельной групповой программы КПТ с последующими дополнительными сессиями (семь дополнительных сеансов за 12 мес) [48].

Применение КПТ при инсомнии у пациентов с хронической болью не только улучшает сон, но и снижает интенсивность болевых ощущений [49]. В частности, КПТ инсомнии, направленная на соблюдение гигиены сна, снижает выраженность руминаций и катастрофизации боли, а использование всех методов КПТ инсомнии ассоциируется со значительным уменьшением интенсивности боли [50].

Комбинация КПТ инсомнии и КПТ боли снижает интенсивность боли, при этом положительный эффект сохраняется и через 6 мес после окончания терапии [51]. Такой длительный эффект не наблюдался после применения только КПТ боли; данный факт указывает на то, что КПТ инсомнии необходима для долгосрочного снижения интенсивности боли. Преимущество комбинации КПТ инсомнии с КПТ боли над применением только КПТ боли у пациентов с хронической болью и инсомнией отмечено в исследовании W.R. Pigeon и соавт. [5]. Положительное влияние как КПТ боли, так и КПТ инсомнии во многом связано со снижением выраженности катастрофизации у пациентов с хронической болью [5]. Катастрофизация боли связана с повышением интенсивности боли и инвалидизации, поэтому она считается ключевой переменной, от которой зависит эффективность КПТ [52]. Максимальная эффективность терапии достигается при одновременном снижении катастрофизации боли и повышении физической нагрузки, которую многие пациенты склонны избегать из-за страха боли и дальнейших травм [53].

КПТ эффективна при неспецифической ХБС, по данным метаанализа, который включил 23 исследования с общим числом пациентов 3359 и показал, что КПТ не только уменьшает интенсивность боли, но и снижает инвалидизацию и повышает работоспособность [54]. По результатам другого метаанализа, КПТ снижает интенсивность боли почти в половине (43%) наблюдений, при этом эффективность онлайн-КПТ не уступает обычной КПТ [55]. При анализе эффективности КПТ при неспецифической ХБС [56] и фибромиалгии [57] отмечается необходимость выявления инсомнии, депрессии и тревожных расстройств, а при их наличии — проведения соответствующей КПТ. Выявление сопутствующих расстройств при ХБС позволяет использовать конкретные стратегии КПТ, что в конечном итоге снижает интенсивность боли.

Эффективность комплексного лечения с применением техник КПТ у пациентов с хронической неспецифической люмбагией подтверждена и в российских исследованиях [38]. Полученные данные подтверждают снижение интенсивности боли и инвалидизации при применении комплексного лечения, включающего лекарственную терапию, лечебную гимнастику, образовательную программу и КПТ [39].

В программе психологических воздействий при ХБС необходимо делать акцент на психосоциальных факторах, стимулировать пациента к активности в профессиональной, социальной и бытовой деятельности [58].

Поддержание социальной активности — одна из целей терапии у пациентов с ХБС [59], поскольку ее ограничение связано со снижением качества жизни и работоспособности, а также с повышением инвалидизации [60]. Пациенты с хронической болью часто снижают свою ежедневную активность и социальное взаимодействие из-за дискомфорта, вызванного болью, и это может привести к трудностям в установлении и поддержании социальных контактов, в том числе с близкими родственниками [42]. Считается что эмпатия играет центральную роль в межличностном взаимодействии и является фундаментальным компонентом социального поведения [61]. Поскольку недостаток эмпатии связан с низким социальным функционированием, повышение эмпатии у пациентов с ХБС имеет решающее значе-

ние для улучшения межличностных отношений и повышения качества жизни [62]. КПТ усиливает эмпатию у пациентов с ХБС независимо от интенсивности боли и нормализует социальное взаимодействие, которое положительно влияет на эмоциональное состояние и удовлетворенность качеством жизни [63].

Кроме повышения уровня эмпатии, КПТ способствует совладанию с болью и принятию болевых ощущений. Пациенты часто пытаются бороться с болью, что может привести к акцентированию внимания на болевых ощущениях, а также запустить избегающее поведение и исключение физической нагрузки из-за страха испытать боль. Вместо того чтобы отрицать боль или поддаваться ей, пациенты фокусируют внимание на осознании и принятии боли. Их учат осознавать боль и наблюдать за ней спокойно и внимательно. Принятие боли ослабляет ее эффект, и пациенты понимают, что могут самостоятельно контролировать свою боль [64].

Когнитивная терапия, основанная на осознанности (майндфулнесс), учит пациентов наблюдать за своими мыслями и переживаниями и дистанцироваться от них вместо того, чтобы противостоять им и детально исследовать. Данный подход, представляющий собой смешение нескольких техник, иногда называют КПТ третьей волны [65]. Сравнение классической КПТ и терапии осознанности показало одинаковую эффективность в лечении хронической боли; таким образом, эти методики могут использоваться в комплексе либо по отдельности [66].

КПТ при ХБС должна сочетаться с увеличением физической активности, лечебной гимнастикой. При использовании только лечебной гимнастики пациенты сохраняют ошибочные убеждения об опасности физической активности и постепенно отказываются от регулярного проведения гимнастики [67].

Комбинация лечебной гимнастики и КПТ оказывает большее влияние на пациента, чем применение этих методов по отдельности (см. рисунок). Лечебная гимнастика и КПТ устраняют ошибочные убеждения, лежащие в основе ограничительного поведения, и восстанавливают функциональные способности посредством улучшения физической формы [68]. Комбинированное лечение помогает восстановить физическое состояние пациентов, улучшить их навыки контроля боли и избавления от ошибочных убеждений. Положительный эффект при комплексном лечении достигается благодаря изменению представлений пациентов о прогнозе и причинах заболевания, а также увеличению двигательной активности и профилактике чрезмерных физических и статических нагрузок [39].



КПТ при ХБС с инсомнией

Заключение

Инсомния и эмоциональные расстройства отмечают у большинства пациентов с ХБС, но относительно редко диагностируются, поэтому значительная часть пациентов не получают соответствующего лечения. Комбинация КПТ и лечебной гимнастики представляет собой одно из наиболее эффективных направлений при ведении пациентов с ХБС, при этом большое значение имеет выявление сопутствующих расстройств сна и эмоциональных нарушений, лечение которых с помощью КПТ не только уменьшает их выраженность, но и снижает боль, улучшает физическую и социальную активность пациентов. К сожалению, в нашей стране клинические психологи редко принимают участие в ведении пациентов с ХБС, однако их широкое привлечение позволит существенно улучшить качество помощи одной из самых распространенных в общемедицинской практике групп пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Becker N, Thomsen AB, Olsen AK. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain*. 1997;73(3):393-400. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00126-7
2. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med*

- Rev. 2004;8(2):119-32. doi: 10.1016/s1087-0792(03)00044-3
3. Bahouq H, Allali F, Rkain H, et al. Prevalence and severity of insomnia in chronic low back pain patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1277-81. doi: 10.1007/s00296-012-2550-x
4. Marty M, Rozenberg S, Duplan B, et al. Quality of sleep in patients with chronic low

- back pain: a case-control study. *Eur Spine J*. 2008;17(6):839-44. doi: 10.1007/s00586-008-0660-7
5. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther*. 2012;50(11):685-9. doi: 10.1016/j.brat.2012.07.005

6. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia inpatients with chronic pain. *Sleep Med.* 2010;11(3):302-9. doi: 10.1016/j.sleep.2009.05.018
7. Tang NKY, Sanborn AN. Better quality sleep promotes daytime physical activity in patients with chronic pain? A multilevel analysis of the within-person relationship. *PLoS One.* 2014;9(3):e92158. doi: 10.1371/journal.pone.0092158
8. Zarrabian MM, Johnson M, Kriellaars D. Relationship between sleep, pain, and disability in patients with spinal pathology. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(8):1504-9. doi: 10.1016/j.apmr.2014.03.014
9. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: A surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain.* 2013;154(9):1613-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.046
10. Onen SH, Alloui A, Gross A, et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res.* 2001;10(1):35-42. doi: 10.1046/j.1365-2869.2001.00240
11. Staffe AT, Bech MW, Clemmensen SLK, et al. Total sleep deprivation increases pain sensitivity, impairs conditioned pain modulation and facilitates temporal summation of pain in healthy participants. *PLoS ONE.* 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0225849. Pub. Dec 4, 2019.
12. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, et al. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain.* 2008;137(1):202-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.025
13. Farrell M, Gibson S. Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med.* 2007;8:514-20. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00282.x
14. Frondini C, Lanfranchi G, Minardi M, Cucinotta D. Affective, behavior and cognitive disorders in the elderly with chronic musculoskeletal pain: the impact on an aging population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:167-71. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.024
15. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733
16. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res.* 2002;52:69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
17. Fishbain DA, Hall J, Meyers AL, et al. Does pain mediate the pain interference with sleep problem in chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:639-47. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.12.012
18. Asih S, Neblett R, Mayer TG, et al. Insomnia in a chronic musculoskeletal pain with disability population is independent of pain and depression. *Spine J.* 2014;14:2000-7. doi: 10.1016/j.spinee.2013.11.052
19. Tang NK, Goodchild CE, Hester J, Salkovskis PM. Pain-related insomnia versus primary insomnia: a comparison study of sleep pattern, psychological characteristics, and cognitive-behavioral processes. *Clin J Pain.* 2012;28:428-36. doi: 10.1097/AJP.0b013e31823711bc
20. Tang NK. Insomnia co-occurring with chronic pain: clinical features, interaction, assessments and possible interventions. *Rev Pain.* 2008;2:2-7. doi: 10.1177/204946370800200102
21. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain.* 2014;155:1547-54. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032
22. Nalin AS, Karen MC, Maria AF. Sleep, sleep deprivation, and daytime activities: a randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep.* 1997;20(2):95-101. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00671.x
23. Siengsukon C, Emmanuel NM, Sharma NK. Relationship between low back pain and sleep quality. *J Nov Physiother.* 2013;3(4):168. doi: 10.4172/2165-7025.1000168
24. Wang HY, Tsai-Sheng Fu TS, Hsu SC, Hung CI. Association of depression with sleep quality might be greater than that of pain intensity among outpatients with chronic low back pain. *Neuropsych Dis Treat.* 2016;12:1993-8. doi: 10.2147/ndt.s110162
25. Corrigan PW, Mittal D, Reaves CM, et al. Mental health stigma and primary health care decisions. *Psychiatry Res.* 2014;218(1):35-8. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.028
26. Kelly GA, Blake C, Power CK, et al. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain.* 2011;27(2):169-81. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181f3bdd5
27. Ford D, Kamerow D. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479-84. doi: 10.1001/jama.262.11.1479
28. Stewart R, Besset A, Bebbington P, et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep.* 2006;29:1391-7. doi: 10.1093/sleep/29.11.1391
29. Chung KF, Tso KC. Relationship between insomnia and pain in major depressive disorder: A sleep diary and actigraphy study. *Sleep Med.* 2010;11:752-8. doi: 10.1016/j.sleep.2009.09.005
30. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine.* 2000;25(9):1148-56. doi: 10.1097/00007632-200005010-00017
31. Young AK, Young BK, Riley LH III, Skolasky RL. Assessment of presurgical psychological screening in patients undergoing spine surgery: use and clinical impact. *J Spinal Disord Tech.* 2014;27(2):76-9. doi: 10.1097/01.bsd.0000456030.33799.b6
32. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. The American Pain Society – American Academy of Pain Medicine Opioids, Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2019;10:113-30. doi: 10.1016/j.jpain.2008.10.008
33. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol.* 2014;69(2):153-66. doi: 10.1037/a0035747
34. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, et al. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2
35. Manber R, Edinger JD, Gress JL, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep.* 2008;31(4):489-95. doi: 10.1093/sleep/31.4.489
36. Vallury KD, Jones M, Oosterbroek C. Computerized cognitive behavior therapy for anxiety and depression in rural areas: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2015;17(6):e139. doi: 10.2196/jmir.4145
37. Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag.* 2014;7:115-24. doi: 10.2147/prbm.s44762
38. Калимеева ЕЮ. Коморбидность и когнитивная терапия у пациентов с хронической неспецифической люмбагией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016. [Kalimeeva EYu. *Comorbidity and cognitive therapy in patients with chronic nonspecific lumbalgia*. Abstract... Ph.D. dissertation. Moscow; 2016 (In Russ.).]
39. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. [Parfenov VA, Isaykin AI. *Boli v poiasnichnoi oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.).]
40. Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR. Psychological treatment of chronic pain. *Ann Rev Clin Psychol.* 2011;7:411-34. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-090310-120430
41. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, Vitiello MV. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging.* 2007;22:18-27. doi: 10.1037/0882-7974.22.1.18
42. Shin NY, Kang D-H, Jang JH, et al. Impaired recognition of social emotion in patients with complex regional pain syndrome. *Pain.* 2013;14:1304-9. doi: 10.1016/j.jpain.2013.05.008

43. Lamb SE, Mistry D, Lall R, et al; Back Skills Training Trial Group. Group cognitive behavioral interventions for low back pain in primary care: extended follow-up of the Back Skills Training Trial. *Pain*. 2012;153(2):494-501. doi: 10.1016/j.pain.2011.11.016
44. Williams DA, Kuper D, Segar M, et al. Internet-enhanced management of fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain*. 2010;151:694-702. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.034
45. Buhrman M, Fredriksson A, Edstrom G, et al. Guided internet-delivered cognitive behavioural therapy for chronic pain patients who have residual symptoms after rehabilitation treatment: Randomized controlled trial. *Eur J Pain*. 2013;17:753-65. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00244.x
46. Higgin DM, LaChappelle KM, Serowik KL, et al. Predictors of participation in a nonpharmacological intervention for chronic back pain. *Pain Med*. 2018;19:76-83. doi: 10.1093/pm/pny077
47. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006146. doi: 10.1002/14651858.CD006146.pub2
48. Mangels M, Schwarz S, Worringer U, et al. Evaluation of a behavioral-medical inpatient rehabilitation treatment including booster sessions: A randomized controlled study. *Clin J Pain*. 2009;25:356-64. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181925791
49. Tang NK, Lereya ST, Boulton H, et al. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*. 2015;38(11):1751-64. doi: 10.5665/sleep.5158
50. Martinez MP, Miro E, Sanchez AI, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Behav Med*. 2014;37(4):683-97. doi: 10.1007/s10865-013-9520-y
51. Lami MJ, Martinez MP, Miro E, et al. Efficacy of combined cognitive-behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Cogn Ther Res*. 2018;42(1):63-79. doi:10.1007/s10608-017-9875-4
52. Racine M, Sanchez-Rodriguez E, Galan S, et al. Factors associated with suicidal ideation in patients with chronic non-cancer pain. *Pain Med*. 2017;18(2):283-93. doi: 10.1093/pm/pnw115
53. Miro J, Castarlenas E, de la Vega R, et al. Pain catastrophizing, activity engagement and pain willingness as predictors of the benefits of multidisciplinary cognitive behaviorally-based chronic pain treatment. *J Behav Med*. 2018;41:827-35. doi: 10.1007/s10865-018-9927-6
54. Richmond H, Hall AM, Copsey B, et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134192. doi: 10.1371/journal.pone.0134192
55. Knoerl R, Smith EML, Weisberg J. Chronic pain and cognitive behavioral therapy: An integrative review. *West J Nurs Res*. 2016;38(5):596-628. doi: 10.1177/0193945915615869
56. Vibe Fersum K, O'Sullivan P, Skouen JS, et al. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with nonspecific chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Eur J Pain*. 2013;17:916-28. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00252.x
57. Van Kouilil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1377-85. doi: 10.1002/acr.20268
58. Lee H, Jang S, Lee S, et al. The relationship between social participation and self-rated health by sex and age: A cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud*. 2008;45:1042-54. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2007.05.007
59. Hand C, McColl M, Birtwhistle R, et al. Social isolation in older adults who are frequent users of primary care services. *Can Fam Physician*. 2014;60(6):e322-9. Available at: <https://www.cfp.ca/content/60/6/e322>
60. Ekström H, Ivanoff S, Elmstahl S. Restriction in social participation and lower life satisfaction among fractured in pain: Results from the population study «Good Aging in Skane». *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;46(3):409-24. doi: 10.1016/j.archger.2007.06.001
61. Derntl B, Finkelmeyer A, Eickhoff S, et al. Multidimensional assessment of empathic abilities: neural correlates and gender differences. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:67-82. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.006
62. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol*. 1983;44:113-26. doi: 10.1037/0022-3514.44.1.113
63. Song MK, Choi SH, Lee DH, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on empathy in patients with chronic pain. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):285-91. doi: 10.30773/pi.2017.07.03
64. Keefe FJ, Lumley M, Anderson T, et al. Pain and emotion: new research directions. *J Clin Psychol*. 2001;57:587-607. doi: 10.1002/jclp.1030
65. Hunot V, Moore TH, Caldwell DM, et al. "Third wave" cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. doi: 10.1002/14651858.cd008698
66. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ. Effects of mindfulness-based stress reduction vs cognitive-behavioral therapy and usual care on back pain and functional limitations among adults with chronic low back pain: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(12):124-9. doi: 10.1001/jama.2016.2323
67. Smeets RJE, Vlaeyen JWS, Hidding A, et al. Active rehabilitation for chronic low back pain: cognitive-behavioral, physical, or both? First direct posttreatment results from a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:5. doi: 10.1186/1471-2474-7-5
68. Cheng JOS, Cheng ST. Effectiveness of physical and cognitive-behavioural intervention programmes for chronic musculoskeletal pain in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223367. doi: 10.1371/journal.pone.0223367

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.05.2020/30.06.2020/7.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

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

Применение каннабиноидов на примере эпилепсии: медицинские, социальные и юридические аспекты

Акжигитов Р.Г.¹, Почигаева К.И.¹, Ридер Ф.К.¹, Теплышова А.М.¹,
Дедаев С.И.¹, Шпак И.А.¹, Пашнин Е.В.¹, Гехт А.Б.^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре приведены исторические сведения о медицинском использовании каннабиноидов от древности до наших дней. Представлены наиболее часто встречающиеся показания к их применению в неврологии, онкологии и психиатрии для лечения таких социально значимых заболеваний, как эпилепсия, болевые синдромы, спастичность, в том числе при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, депрессии, шизофрении, деменции и др. Отражены данные наиболее масштабных и доказательных исследований применения каннабиноидов для лечения эпилепсии. Представлены основные механизмы действия этих препаратов, сведения об эффективности и безопасности, возможных нежелательных явлениях. Обсуждаются ограничения и юридические аспекты. Как показывают данные систематических обзоров и метаанализов, на сегодняшний день в мире накоплено достаточно положительных результатов исследований, которые свидетельствуют об обоснованности медицинского применения каннабиноидов. Вместе с тем необходимы экспериментальные и клинические работы по дальнейшему изучению механизмов их действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, их эффективности и безопасности при многих тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях

Ключевые слова: каннабис; каннабиноиды; эндогенная каннабиноидная система; каннабиноидные рецепторы.

Контакты: Ренат Гаясович Акжигитов; barms@yandex.ru

Для ссылки: Акжигитов РГ, Почигаева КИ, Ридер ФК и др. Применение каннабиноидов на примере эпилепсии: медицинские, социальные и юридические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-125-130

The use of cannabinoids in epilepsy as an example: medical, social, and legal aspects

Akzhigitov R.G.¹, Pochigayeva K.I.¹, Rider F.K.¹, Teplyshova A.M.¹, Dedayev S.I.¹, Shpak I.A.¹, Pashnin E.V.¹, Gekht A.B.^{1,2}

¹Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

The review provides historical information on the medical use of cannabinoids from antiquity to the present day. It presents the most common indications for their use in neurology, oncology, and psychiatry for the treatment of social diseases, such as epilepsy, pain syndromes, spasticity, including multiple sclerosis, Parkinson's disease, depression, schizophrenia, dementia, etc. There are data of the largest-scale and evidence-based studies using cannabinoids to treat epilepsy. The paper depicts the main mechanisms of action of these drugs and gives information about their efficacy and safety, as well as possible adverse events. Limitations and legal aspects are discussed. Systematic reviews and meta-analyses show that today there have been sufficient positive study results worldwide, indicating the validity of the medical use of cannabinoids. At the same time, experimental and clinical studies are needed to further investigate the mechanisms of action of cannabinoids, the characteristics of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy and safety for many severe and disabling diseases.

Keywords: cannabis; cannabinoids; endogenous cannabinoid system; cannabinoid receptors.

Contact: Renat Gayasovich Akzhigitov; barms@yandex.ru

For reference: Akzhigitov RG, Pochigayeva KI, Rider FK, et al. The use of cannabinoids in epilepsy as an example: medical, social, and legal aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-125-130

Историческая справка

Упоминания о применении семян конопли (лат. *Cannabis*; каннабис) в лечебных целях сохранились в источниках второго тысячелетия до н. э., в том числе в древних египетских и индийских манускриптах [1, 2]. В шумерских и аккадских текстах 1800-х годов до н. э. упоминается применение каннабиса для лечения «ночных конвульсий» [3].

В первой китайской фармакопее, написанной в I в. н. э., и в рукописях греческих врачей Педания Диоскорида

и Клавдия Галена (соответственно I и II вв. н. э.) описываются многочисленные медицинские показания к применению конопли, в том числе ревматические боли, запоры, малярия, расстройства репродуктивной системы у женщин и др. [2, 4]. Согласно арабским рукописям VIII в. н. э., конопля применялась в качестве обезболивающего, противовоспалительного, противогельминтного, мочегонного средства, при заболеваниях кожи, а также, уже в XI в. н. э., для лечения эпилепсии [5].

В Европе конопля стала применяться в медицинских целях в XIX в., когда ирландский врач Уильям Б. О'Шонесси, поработавший в Калькутте, стал использовать настой из *Cannabis indica* для обезболивания, в качестве миорелаксанта, противосудорожного средства [2, 3]. В Великобритании с 1840-х годов этот настой рекомендовали для лечения и профилактики мигрени [2]. Каннабис свободно использовался в медицине в Европе и США до начала XX в.

Однако с течением времени появилась проблема зависимости и злоупотребления каннабисом, что привело к внедрению и постепенному усилению контроля за выращиванием и оборотом конопли. В 1906 г. в США был введен законодательный акт (Pure Food and Drug Act) регулирующий производство и маркировку лекарственных средств, вызывающих зависимость. В 1941 г. препараты каннабиса были исключены из американской фармакопеи (United States Pharmacopoeia and National Formulary) из-за риска формирования зависимости и отсутствия достаточных доказательных данных об их эффективности и безопасности [2, 6, 7].

В 1961 г. применение каннабиса было ограничено на международном уровне в рамках Единой конвенции о наркотических средствах [8], подписанной в том числе представителями СССР. Сегодня в России марихуана занесена в список I запрещенных веществ (Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 № 3-ФЗ).

Вместе с тем, учитывая многовековой опыт медицинского применения конопли, а также появление в медицинской литературе описаний случаев успешного лечения различных заболеваний, несмотря на введенные ограничения, в 40–60-х годах прошлого века медицинским сообществом начаты активные исследования свойств каннабиноидов и были синтезированы первые препараты [3, 9].

Активные вещества (каннабиноиды) и лекарственные препараты

В соцветиях и семенах каннабиса содержится более 100 различных активных веществ (фитоканнабиноидов), однако в наиболее значительном количестве присутствуют каннабидиол и дельта-9-тетрагидроканнабинол (тетрагидроканнабинол) [10].

Каннабидиол был выделен первым в 1940 г. и синтезирован в 1963 г. [11, 12]. Тетрагидроканнабинол, обладающий наибольшим психотропным действием среди каннабиноидов, был впервые выделен в 1964 г. и синтезирован в 1971 г. [13, 14].

По данным исследований, эти каннабиноиды быстрее всего поступают в организм при их курении или ингаляции, при этом их действие длится несколько часов. При приеме внутрь каннабиноиды сохраняются в крови более суток [15, 16].

Помимо растительных каннабиноидов и их синтетических аналогов, существуют также выделенные в 1990-х годах из тканей животных препараты эндоканнабиноидов, которые синтезируются в самом организме и являются частью эндоканнабиноидной системы. Кроме того, с середины 1990-х годов было синтезировано множество новых веществ со свойствами каннабиноидов, которые до

сих пор остаются недостаточно изученными. Вместе с тем некоторые из них входят в состав курительных смесей (спайсов).

В настоящее время существуют следующие лекарственные препараты, зарегистрированные в некоторых странах для отдельных медицинских показаний:

1. Таблетированные формы для приема внутрь:

- Дронабинол (Dronabinol, Marinol®, США) – синтетический препарат, содержащий по 2,5; 5 или 10 мг тетрагидроканнабинола. Одобрен в США для лечения тошноты и рвоты при химиотерапии, а также при ВИЧ-ассоциированной анорексии и потере массы тела.
- Набилон (Nabilone, Cesamet®, США) – синтетический препарат, содержащий по 0,25; 0,5 и 1 мг аналога тетрагидроканнабинола. Препарат одобрен в США для лечения тошноты и рвоты при химиотерапии.

2. Настои и спреи для приема внутрь или сублингвально:

- Эпидиолекс (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals, Великобритания) – препарат из растительного сырья, содержащий 2,7 мг тетрагидроканнабинола и 2,5 мг каннабидиола с примесью других каннабиноидов, флавоноидов и терпеноидов [2].
- Экстракт каннабиса (Cannador®, IKF, Германия), содержащий тетрагидроканнабинол и каннабидиол в соотношении 2,5:1,25 мг [17].
- Сублингвальный спрей Сативекс (Nabiximols, Sativex®, GW Pharmaceuticals, Великобритания) содержащий тетрагидроканнабинол и каннабидиол в соотношении 2,7:2,5 мг [17].

3. Ингалятор с термическим дозатором Syqe Inhaler Echo (Syqe Medical, Израиль) содержащий 19,9% дронабинола (тетрагидроканнабинола), 0,1% каннабидиола и 0,2% каннабинола [18].

Механизмы действия

Действие каннабиноидов в организме опосредовано их связыванием с рецепторами эндоканнабиноидной системы. Выделено два основных вида каннабиноидных рецепторов – CB1 и CB2 [19]. В нервной системе преимущественно встречается CB1-рецептор, находящийся в коре головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях, мозжечке, а также в периферических сенсорных нервах и вегетативной нервной системе. Также этот рецептор присутствует в некоторых внутренних органах, сердце и кровеносных сосудах. CB2-рецепторы в большом количестве имеются в органах иммунной системы и органах кроветворения [19–22].

Каннабиноиды могут проявлять следующие свойства:

- модуляция выброса нейромедиаторов (в том числе гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, серотонина, дофамина и др.) [19];
- противоэпилептическое действие [23, 24];
- вазодилатация [25];
- активация NO-синтазы [26];
- противовоспалительное и нейропротективное действие [27];
- влияние на регуляцию миграции стволовых клеток [28].

Нежелательные явления

В клинических исследованиях препаратов каннабиноидов, при строгом контроле за дозой и длительностью приема, отмечена их хорошая переносимость, серьезные нежелательные явления наблюдались очень редко. Вместе с тем, как подчеркивается в литературе, злоупотребление этими веществами, особенно малоизученными синтетическими соединениями, может приводить к значительным нежелательным эффектам, в том числе требующим лечения [2, 29].

В рамках клинических испытаний отмечены следующие нежелательные явления:

- тошнота;
- повышенная слабость и сонливость;
- изменения настроения или поведения;
- суицидальные мысли или галлюцинации;
- головокружение или вазовагальные явления;
- усталость;
- психические симптомы (при высоких дозах);
- нарушение памяти;
- преходящее нарушение когнитивных функций;
- привыкание;
- формирование зависимости.

До настоящего времени активно продолжается изучение свойств каннабиноидов в экспериментальных и клинических исследованиях с целью получения убедительных данных об их эффективности и безопасности в лечении определенных заболеваний [2, 9, 10].

Возможность применения

С учетом механизмов действия и существующих экспериментальных данных, в настоящее время идет активное изучение применения препаратов конопли при следующих заболеваниях и состояниях, имеющих высокое медико-социальное значение:

- эпилепсия;
- мигрень и хроническая головная боль;
- хронические болевые синдромы, в частности невропатическая боль;
- болевые синдромы и спастичность при рассеянном склерозе;
- болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные нарушения;
- болевые синдромы при онкологических заболеваниях;
- тошнота, связанная с химиотерапией при онкологических заболеваниях;
- психические расстройства: шизофрения, деменция и др.

Следует отметить, что эпилепсия, мигрень, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона входят в число 10 наиболее значимых болезней (по данным исследования глобального бремени неврологических заболеваний) [30].

Применение каннабиноидов при эпилепсии

Противоэпилептический эффект каннабиноидов был показан на различных экспериментальных моделях, включая модель максимального электрошока [31], пентилтетразоловую модель [31–33], пилокарпиновую [33, 34], пенициллиновую [34], аудиогенную [31, 33],

6-герцевую [35], кобальтовую [36] и каинатную [37]. Механизмы противоэпилептического эффекта каннабиноидов продолжают активно изучаться [38]. Результаты многих экспериментальных работ свидетельствуют о защитной роли эндогенной каннабиноидной системы мозга при эпилепсии.

Эффективность и безопасность применения каннабиноидов при эпилепсии

Результаты первой попытки применения каннабиноидов при эпилепсии были опубликованы Davis and Ramsey в 1949 г., почти сразу после получения первого синтетического каннабиноида тетрагидроканнабинола из семян конопли [3]. У двоих из пяти детей с эпилепсией и выраженными когнитивными нарушениями было отмечено улучшение, а у одного – ухудшение состояния [39].

В связи с ростом курения марихуаны в мире в 1960–1970-е годы появились публикации, в которых описывалось как улучшение, так и ухудшение состояния больных эпилепсией на фоне курения [40–44]. На основании Кокрейновского обзора 2012 г., в который вошли только четыре исследования, проведенных на небольшом количестве пациентов, с низким уровнем доказательности и различающиеся по дизайну, был сделан вывод о безопасности применения каннабиноидов в течение короткого периода времени, подтвердить же их эффективность при эпилепсии не удалось [45].

Тем не менее, согласно M.R. Cilio и соавт. [46], пациенты и их родители принимают решение использовать каннабиноиды по следующим причинам:

- 1) усиленный интерес к данной проблеме со стороны средств массовой информации и интернет-сообщества;
- 2) сообщения о случаях успешного использования этих веществ у детей;
- 3) вера в то, что лечение препаратами природного происхождения более безопасно и эффективно.

Наглядным примером служит случай с девочкой Шарлоттой из штата Колорадо, с фармакорезистентным синдромом Драве и значительным отставанием в развитии, ставшей героиней сюжета компании CNN, у которой применение каннабиноидов привело к снижению числа приступов более чем на 90% за 3 мес, в результате чего она вновь стала развиваться, при этом частота приступов сократилась до двух-трех ночных приступов в месяц [47]. Еще в одной публикации был описан 10-месячный мальчик с фармакорезистентными злокачественными мигрирующими парциальными приступами младенчества, родители которого самостоятельно приняли решение добавить каннабиноиды в качестве дополнительной терапии. Со слов родителей, через 2 нед после начала лечения их сын «как будто родился заново» и смог начать есть самостоятельно [48].

В результате в США в ряде случаев семьи с детьми с тяжелыми формами эпилепсии переселяются в те штаты, где разрешено использование каннабиноидов.

С.А. Press и соавт. [49] провели ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 75 детей и подростков до 18 лет с эпилепсией, которые получали каннабиноиды внутрь для лечения эпилепсии. О положи-

тельном влиянии препарата на частоту приступов сообщили 57% родителей, в 33% случаев количество приступов снизилось более чем на 50%. У 11% детей, по мнению родителей, улучшались концентрация внимания, речевые и двигательные навыки. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были сонливость (12% случаев) и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (11%).

По данным проведенного на Facebook Стэнфордским университетом США опроса родителей детей с фармакорезистентной эпилепсией, у 16 из 19 детей (в 84% случаев) отмечалось уменьшение количества приступов на фоне применения каннабиноидов, при этом в 50% частота приступов снижалась на 80% и более [50]. Родители также отметили улучшение фона настроения, концентрации внимания и качества сна у детей. Похожие данные (снижение частоты приступов в 85% случаев) были получены при проведении аналогичного опроса на Facebook учеными Калифорнийского университета в Лос-Анжелесе [51].

Безусловно, несмотря на то что на основании подобных опросов нельзя делать научно обоснованные выводы, в целом можно говорить об убежденности большинства родителей в эффективности каннабиноидов в лечении эпилепсии у детей [51].

В 2014 г. журналом *Epilepsia* Всемирной противоэпилептической лиги был проведен онлайн-опрос 776 человек, врачей (в том числе неврологов) и пациентов, который касался их информированности и отношения к возможному использованию медицинской марихуаны и каннабиноидов у людей с тяжелой эпилепсией; 34% врачей отметили, что они знакомы с достаточным количеством данных о безопасности, 28% — об эффективности, и 48% одобрили лечение фармакорезистентной эпилепсии каннабиноидами. Среди пациентов 96% опрошенных ответили, что знают достаточно о безопасности, 95% — об эффективности препаратов, а за их применение при фармакорезистентной эпилепсии высказались 98% больных [52].

Таким образом, большинство лабораторных и экспериментальных исследований подтверждают наличие проти-

возеиплептических свойств у каннабиноидов. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства каннабиноидов требуют дальнейшего изучения [39, 53, 54].

В последние годы в мире проводится ряд исследований по применению каннабиноидов у пациентов с тяжелыми формами детской эпилепсии (синдром Драве, синдром Леннокса—Гасто, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсия с инфантильными спазмами, туберозный склероз и др.) [51, 54–62]. С учетом тяжести состояния и прогноза у таких детей, высокого уровня смертности и тяжелой инвалидизации, наличия у них фармакорезистентности даже при применении высоких доз противоэпилептических препаратов, проблема поиска новых лекарств для них является высоко актуальной и наблюдаемый положительный эффект каннабиноидов имеет большое значение.

Важно подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования с целью разработки препарата с оптимальным соотношением каннабидиола и тетрагидроканнабинола, определения режима введения и дозы, вероятных побочных эффектов при длительном применении, в том числе влияния на когнитивные и психические функции, двигательную активность, а также возможность формирования зависимости [63].

Заключение

В настоящем обзоре отражены данные наиболее масштабных и доказательных исследований применения каннабиноидов для лечения эпилепсии. Представлены основные механизмы действия этих препаратов, сведения об эффективности и безопасности, возможных нежелательных явлениях. Как показывают данные систематических обзоров и метаанализов, на сегодняшний день в мире накоплено достаточно положительных результатов исследований, которые свидетельствуют об обоснованности медицинского применения каннабиноидов. Вместе с тем необходимы экспериментальные и клинические работы по дальнейшему изучению их механизмов действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, их эффективности и безопасности при многих тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614-48. doi: 10.1002/cbdv.200790144
2. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been.... *Headache: J Head Face Pain*. 2015;55(6):885-916. doi: 10.1111/head.12570
3. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):298-301. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.033
4. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*. 1981;13(1):23-34. doi: 10.1080/02791072.1981.10471447
5. Lozano I. The Therapeutic use of Cannabis sativa (L.) in Arabic medicine. *J Cannabis Ther*. 2001;1(1):63-70. doi: 10.1300/J175v01n01_05
6. Bonnie RJ, Whitebread CH. The Marijuana Conviction: A history of marijuana prohibition in the United States. Lindsmith Center; 1999.
7. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998;76(1-2):3-8. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00033-5
8. United Nations Office on Drugs and Crime. Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. New York: United Nations; 2013. Available at: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Book/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf
9. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S163-71. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406
10. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68. doi: 10.1007/s13311-015-0375-5
11. Adams R, Pease DC, Clark JH. Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. *J Am Chem Soc*. 1940;62(8):2194-6. doi: 10.1021/ja01865a080

12. Mechoulam R, Shvo Y, Hashish I – the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073–8. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-X
13. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86(8):1646–7. doi: 10.1021/ja01062a046
14. Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc*. 1971;93(1):217–24. doi: 10.1021/ja00730a036
15. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Analyt Toxicol*. 1992;16(5):283–90. doi: 10.1093/jat/16.5.283
16. Goodwin RS, Gustafson RA, Barnes A, et al. Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol in human plasma after controlled oral administration of cannabinoids. *Ther Drug Monit*. 2006;28(4):545–51. doi: 10.1097/00007691-200608000-00010
17. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556–63. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363
18. Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliative Care Pharmacother*. 2014;28(3):216–25. doi: 10.3109/15360288.2014.941130
19. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(4):311–27. doi: 10.1139/cjpp-2016-0346
20. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61–5. doi: 10.1038/365061a0
21. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161–202. doi: 10.1124/pr.54.2.161
22. Quarta C, Bellocchio L, Mancini G, et al. CB1 signaling in forebrain and sympathetic neurons is a key determinant of endocannabinoid actions on energy balance. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):273–85. doi: 10.1016/j.cmet.2010.02.015
23. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003;302(5642):84–8. doi: 10.1126/science.1088208
24. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, et al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(1):129–37. doi: 10.1124/jpet.103.051920
25. Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, et al. Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca²⁺ channel current. *Am J Physiol*. 1999;276(6):H2085–93. doi: 10.1152/ajp-heart.1999.276.6.H2085
26. Fimiani C, Mattocks D, Cavani F, et al. Morphine and anandamide stimulate intracellular calcium transients in human arterial endothelial cells: coupling to nitric oxide release. *Cell Signal*. 1999;11(3):189–93. doi: 10.1016/S0898-6568(98)00060-6
27. Guo S, Liu Y, Ma R, et al. Neuroprotective effect of endogenous cannabinoids on ischemic brain injury induced by the excess microglia-mediated inflammation. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2631–40.
28. Bravo-Ferrer I, Cuartero MI, Zarruk JG, et al. Cannabinoid type-2 receptor drives neurogenesis and improves functional outcome after stroke. *Stroke*. 2017;48(1):204–12. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014793
29. Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(3):257–76. doi: 10.1016/j.tips.2016.12.003
30. Chin JH, Vora N. The global burden of neurologic diseases. *Neurology*. 2014;83(4):349–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000000610
31. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):79–97. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.09.002
32. Jones NA, Hill AJ, Smith I, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and anti-seizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(2):569–77. doi: 10.1124/jpet.109.159145
33. Hill TDM, Cascio M-G, Romano B, et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anti-convulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. 2013;170(3):679–92. doi: 10.1111/bph.12321
34. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. 2012;21(5):344–52. doi: 10.1016/j.seizure.2012.03.001
35. Jones N, Hill A, Hill T, et al. Assessment of the anticonvulsant effects and tolerability profile of cannabidiol: GW Pharmaceuticals' Preclinical Program (P4.255). *Neurology*. 2015;84(14 Suppl):P4.255.
36. Dos Santos RG, Hallak JEC, Leite JP, et al. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(2):135–43. doi: 10.1111/jcpt.12235
37. Shubina L, Aliev R, Kitchigina V. Endocannabinoid-dependent protection against kainic acid-induced long-term alteration of brain oscillations in guinea pigs. *Brain Res*. 2017;1661:1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.003
38. Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):45–55. doi: 10.1124/jpet.115.230151
39. Leo A, Russo E, Elia M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacol Res*. 2016;107:85–92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.005
40. Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. *Dis Nerv Syst*. 1967;28(7, Pt. 1):474–5.
41. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. *JAMA*. 1975;234(3):306–7. doi: 10.1001/jama.1975.03260160054015
42. Feeney DM. The marijuana window: a theory of cannabis use. *Behav Biol*. 1976;18(4):455–71. doi: 10.1016/S0091-6773(76)92488-3
43. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1266–72. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.19301.x
44. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, et al. Cannabis and other illicit drug use in epilepsy patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):167–70. doi: 10.1111/ene.12081
45. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub2
46. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):787–90. doi: 10.1111/epi.12635
47. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783–6. doi: 10.1111/epi.12610
48. Saade D, Joshi C. Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):544–7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.008
49. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49–52. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.043
50. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):574–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037
51. Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(3):176–85. doi: 10.5863/1551-6776-22.3.176

52. Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of Epilepsia's survey. *Epilepsia*. 2015;56(1):1-6. doi: 10.1111/epi.12843
53. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.12631
54. Devinsky O, Patel A, Cross J, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97. doi: 10.1056/NEJMoa1714631
55. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618
56. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254
57. Devinsky O, Nababout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628
58. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-8. doi: 10.1111/epi.14477
59. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-28. doi: 10.1111/epi.14670
60. Silvestro S, Mammanna S, Cavalli E, et al. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*. 2019;24(8):1459. doi: 10.3390/molecules24081459
61. Sekar K, Pack A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):234. doi: 10.12688/f1000research.16515.1
62. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-8. doi: 10.1111/dmcn.14087
63. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1048-58. doi: 10.1056/NEJMra1407304

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 29.04.2020/10.06.2020/18.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Акжигитов Р.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7777-2920>
Почигаева К.И. <https://orcid.org/0000-0002-9803-6807>
Ридер Ф.К. <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>
Теплышова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-4449-8651>

Conflict of Interest Statement

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.

Дедаев С.И. <https://orcid.org/0000-0002-6136-9763>
Шпак И.А. <https://orcid.org/0000-0001-5278-2604>
Пашнин Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2387-3782>
Гехт А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы

Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ²Кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) представляет собой крайне непростую задачу, поскольку алгоритмы медикаментозной терапии не разработаны, а назначение большинства лекарственных средств не всегда патогенетически обосновано. К сожалению, ни в нашей стране, ни за рубежом на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения СКН и выбор препаратов в повседневной клинической практике во многом определяется личным опытом врача. В статье обсуждаются основные направления медикаментозного лечения СКН, проведен подробный анализ исследований эффективности и безопасности основных препаратов, назначаемых для коррекции когнитивного дефицита. Выделены базисные антидементные препараты (мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы), рекомендованные как обязательное направление терапии. Остальные группы препаратов предложено использовать в комплексной терапии в качестве дополнительного направления с учетом индивидуальных показаний. Сделан вывод о необходимости проведения дополнительных исследований для выбора терапевтического алгоритма, желателен дифференцированный для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, который также должен учитывать не только особенности клинических проявлений, но и степень структурных и функциональных изменений со стороны церебральных сосудов и вещества мозга.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; деменция; сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; лечение; мемантин.
Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-136

Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises

Emelin A. Yu.¹, Lobzin V. Yu.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²Acad. S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

To manage patients with vascular cognitive impairment (VCI) is an extremely difficult task, since drug therapy algorithms have not been elaborated, whereas the prescription of most drugs has not always been pathogenetically justified. Today, both our country and foreign countries have no uniform standards for VCI treatment, and the choice of drugs in everyday clinical practice is largely determined by a physician's personal experience. The paper discusses main areas in the drug treatment of VCI and provides a detailed analysis of studies evaluating the efficacy and safety of basic drugs used to correct cognitive deficit. The basic anti-dementia medications (akatinol memantine and acetylcholinesterase inhibitors) recommended as mandatory treatment have been identified. The remaining groups of drugs are proposed to be used in combination therapy as add-on treatment, by taking into account individual indications. It is concluded that add-on investigations are needed to select the treatment algorithm differentiated preferably for different clinical and pathogenic VCI variants, which should also consider not only the features of clinical manifestations, but also the magnitude of structural and functional changes in the cerebral vessels and brain matter.

Keywords: cognitive impairment; dementia; vascular cognitive impairment; vascular dementia; treatment; akatinol memantine.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYu, Lobzin VYu. Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-136

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) — крайне непростая для врача задача, поскольку алгоритмы медикаментозной терапии не разработаны, а назначение большинства лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке, не всегда па-

тогенетически обосновано. К сожалению, ни в нашей стране, ни за рубежом на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения СКН, и выбор препаратов в повседневной клинической практике во многом определяется личным опытом врача [1].

Для повышения эффективности терапевтического воздействия оно должно проводиться дифференцированно, с учетом определенных принципов.

Основные принципы ведения пациентов с СКН

- Раннее начало профилактики и терапии
- Комплексный подход
- Этапность (применение различных препаратов в зависимости от стадии заболевания)
- Персонализированность (индивидуальный подход к терапии)
- Преемственность
- Непрерывность
- Динамичность (регулярный контроль эффективности и переносимости препаратов)

Важнейшим направлением являются профилактические мероприятия, а также меры немедикаментозной поддержки, однако в настоящей статье мы решили сосредоточиться на обсуждении основных направлений именно медикаментозного лечения СКН.

Возможности медикаментозной терапии

Перед врачом стоит задача выбора не столько тактики, сколько долговременной стратегии терапии, но на практике часто решаются именно тактические вопросы. Между тем пациент с СКН — это, безусловно, хронический полиморбидный пациент, что автоматически требует постоянной комплексной медикаментозной и немедикаментозной поддержки. И в данном случае, помимо решения задач по выбору эффективных средств, соответствующих современным требованиям доказательной медицины, обязательным является учет профиля безопасности назначаемых препаратов.

Существующие проблемные вопросы, касающиеся выбора стратегии и тактики лечения СКН, можно сформулировать следующим образом.

Основные проблемные вопросы лечения СКН

- Поздняя диагностика когнитивных нарушений (КН)
- Гипердиагностика цереброваскулярной патологии как основной причины развития КН
- Отсутствие единого стандарта лечения
- Разнообразие клинико-патогенетических вариантов СКН
- Позднее начало терапии
- «Эмпирический» подход к выбору медикаментозных средств
- Недостаточная доказательная база применения препаратов, традиционно назначаемых в повседневной практике
- Назначение субтерапевтических доз
- «Терапевтический нигилизм» (неверие в возможности современных медикаментозных препаратов)
- «Узкий» профиль показаний к назначению базисных «антидементных» препаратов
- Полипрагмазия
- Отсутствие надежных маркеров эффективности проводимой терапии
- Низкая приверженность терапии
- Недостаточное использование немедикаментозных методов

В отношении выбора направлений лекарственной терапии проблема, безусловно, имеет как объективные, так и субъективные причины. Следует отметить, что, по сравнению с научными исследованиями, направленными на изучение эффективности новых молекул при болезни Альцгеймера (БА), исследований, где мишенью выступали бы СКН, крайне мало. Большинство клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность различных лекарственных средств, были проведены достаточно давно и, с учетом совершенствования методологии проведения исследований, сегодня вызывают вопросы. Все это приводит к тому, что практикующий врач стоит перед очень непростым выбором между соблюдением принципов доказательной медицины, существующим сложившимся подходом, возможностями и желаниями пациентов и их родственников, и зачастую этот выбор во многом определяется личным опытом врача.

С учетом современных реалий целесообразным представляется выделение обязательного, базисного компонента лечения, который основывается на результатах клинических исследований, доказавших эффективность и безопасность медикаментозных средств, и дополнительного, вспомогательного компонента, выбор которого является личной ответственностью врача.

Базисное лечение СКН

К безусловно рекомендованным к применению препаратам относятся мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Разработанные для лечения деменции альцгеймеровского типа, они продемонстрировали свою эффективность в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Учитывая ряд общих механизмов развития когнитивного дефицита при нейродегенеративном и сосудистом процессах, практически облигатное возникновение нейродегенеративных изменений при цереброваскулярной патологии, имеются как научные, так и клинические предпосылки к назначению базисных антидементных препаратов при СКН. Немаловажно при выборе тактики лечения учитывать не только эффективность, но и безопасность долговременной терапии.

Мемантин (Акатинол мемантин). Этим требованиям в полной мере отвечает мемантин, назначение которого можно рассматривать не только как симптоматическое лечение, но и как возможность влияния на некоторые звенья патогенеза. Гипоперфузия мозговой ткани рассматривается как триггер нейродегенеративных изменений вследствие прекращения поступления в нейроны кислорода и глюкозы. Это приводит к нарушению энергоснабжения клетки, деполяризации клеточных мембран с последующим активным высвобождением глутамата, который чрезмерно активирует NMDA-рецепторно-канальный комплекс, способствуя повышению токсического уровня кальция в нейронах и приводя в конечном итоге к реализации механизмов как некротической, так и программированной смерти нейрона.

Механизмы глутаматной токсичности и ее различных компонентов являются потенциальными терапевтическими мишенями [2]. Мемантин был протестирован в двух масштабных РКИ, которые включали пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией [3]. Эффективность влияния мемантина на общее функционирование и когни-

тивные функции была оценена в 28-недельном РКИ, включавшем 288 пациентов с вероятной сосудистой деменцией [4]. В отношении когнитивных функций были выявлены различия в пользу мемантина по Шкале оценки болезни Альцгеймера – когнитивной субшкале (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog) с высоким уровнем достоверности ($p < 0,002$). Эффект мемантина был более выраженным у более тяжелых пациентов. Оценка по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) и функциональным шкалам не выявила достоверных различий, однако небольшое, но статистически значимое улучшение поведенческих реакций было обнаружено по Сестринской шкале наблюдения за гериатрическими пациентами (Nurses Observational Scale for Geriatric Patients, NOSGER) [3]. Эффективность и безопасность применения мемантина в лечении пациентов с сосудистой деменцией были также подтверждены в более крупном 28-недельном исследовании, включавшем 579 пациентов (MMM-500). В группе пациентов, получавших мемантин, было установлено улучшение общего балла по шкале ADAS-Cog в среднем на 0,53 пункта, а в группе плацебо – ухудшение на 2,28 пункта [5].

Несмотря на то что лучший эффект был продемонстрирован в группе пациентов с более выраженным когнитивным дефицитом, на наш взгляд, сегодня сложились предпосылки для рассмотрения возможностей назначения препарата на ранних стадиях заболевания с целью достижения долговременного нейропротективного эффекта. Во-первых, активность NMDA-рецепторов более выражена на ранних стадиях и, соответственно, ее нормализация могла бы обеспечить отсроченный протективный эффект. Во-вторых, в последние годы на экспериментальных моделях показано влияние мемантина на ряд ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративного и сосудистого процессов (аномальный процессинг амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка, воспалительные реакции микроглии, оксидантный стресс) [6]. В-третьих, в некоторых исследованиях показан эффект терапии мемантином у больных с недементными стадиями КН [7].

Важным фактором, определяющим выбор мемантина как средства базисной терапии СКН, является хороший профиль безопасности, подтвержденный в большом количестве исследований у пациентов с различными этиологическими вариантами деменции, что крайне важно при выборе тактики лечения коморбидных пациентов с цереброваскулярной патологией [3, 8].

Антихолинэстеразные препараты. Еще одним направлением базисной терапии КН является коррекция холинергических нарушений, обоснованием которого являются данные исследований, доказавших вовлечение путей холинергической нейротрансмиссии при цереброваскулярном повреждении [9].

Донепезил был исследован в двух РКИ в течение 6 мес. Было показано дозозависимое улучшение когнитивных функций в основной группе. Также была обнаружена тенденция в сторону улучшения функциональных возможностей пациентов, однако различия были статистически недостоверны и имели разнонаправленный характер [10, 11].

Эффективность **галантамина** ($p < 0,001$) показана в исследовании GAL-INT-26 с продолженной открытой фазой

(GAL-INT-6) у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией по результатам субшкалы ADAS-Cog и Шкалы оценки изменений клиницистом на основании опроса и данных помощника пациента (Clinician's Interview-Based Impression of Change – Plus Caregiver Input scale, CIBIC-Plus) [12]. Однако субгрупповой анализ показал, что различия по этим шкалам не были достоверны для пациентов с «чистой» сосудистой деменцией, и это привело к заключению о том, что положительный эффект обусловлен наличием нейродегенеративного компонента. Такой же вывод был сделан и при оценке эффективности **ривастигмина** при вероятной сосудистой деменции [13]. В других, менее масштабных исследованиях оценки эффективности ривастигмина в лечении пациентов с субкортикальной деменцией были получены противоречивые результаты [14, 15].

Несмотря на довольно высокий уровень доказательности, в практической деятельности применение ИАХЭ в лечении пациентов с СКН ограничено, с одной стороны, опасением врачей по поводу развития нежелательных явлений у пациентов с коморбидной патологией, с другой – отсутствием прямых показаний к их использованию при сосудистой деменции (относительное исключение – галантамин).

Возможности дополнительных направлений терапии

Традиционно в нашей стране используется большое количество различных препаратов, назначаемых пациентам с цереброваскулярной патологией, в показаниях которых указаны нарушения памяти и других когнитивных функций. Их широкое применение обусловлено сложившимся стереотипом медикаментозных схем, доступностью большинства средств, наличием их в стандарте оказания помощи [16], однако большинство экспертов неоднозначно оценивают перспективы их применения в качестве обязательного компонента лечения СКН.

Цитидиндифосфохолин. Эффективность цитидиндифосфохолина в лечении пожилых пациентов с различными вариантами КН, в том числе сосудистой этиологии, представлена в метаанализе базы данных Cochrane, включившем 14 исследований, достаточно сильно различавшихся по методологии, длительности наблюдения, дозировкам исследуемого препарата, нозологическим вариантам и выраженности КН. Отмечена эффективность препарата в отношении общего клинического впечатления, памяти, поведенческих нарушений, в меньшей степени – внимания, однако небольшой период наблюдения, по мнению рецензентов, требует более продолжительных исследований с выделением однородных групп пациентов [17]. В дальнейших исследованиях была показана эффективность цитиколина в лечении умеренных СКН и постинсультных нарушений, однако полученные результаты нуждаются в подтверждении в более длительных протоколах [18, 19].

Пирибедил. Учитывая системность поражения медиаторных систем головного мозга, дополнительные возможности рассматриваются в отношении препаратов, нормализующих дофаминергическую и норадренергическую передачу. В ряде исследований показан полимодальный эффект пирибедила в виде улучшения памяти, концентрации внимания, активности, скорости интеллектуальной деятельности у пациентов с недементными стадиями КН [20].

«Сосудистые», или «вазоактивные», препараты. В эту группу традиционно входят препараты, имеющие разный механизм влияния на перфузию и метаболизм мозговой ткани, но исторически и традиционно их называют «сосудистые», поэтому мы решили для практической пользы представить их в одном разделе. Это наиболее широко назначаемые средства для лечения пациентов с цереброваскулярной патологией, однако эффективность их применения вызывает немало вопросов. Практически все препараты, используемые в повседневной клинической практике, подвергались клиническим исследованиям, в том числе и при СКН [21].

Ницерголин. Эффективность и безопасность применения ницерголина оценивались в большом количестве исследований, часть из которых вошли в метаанализ клинической базы данных Cochrane [22]. Два РКИ включали пациентов с мультиинфарктной деменцией и одно — пациентов с сочетанием мультиинфарктной деменции и БА. По данным субшкалы ADAS-Cog, состояние когнитивной сферы значимо не изменилось после курса лечения, однако был показан положительный эффект по шкале CGI [23].

Винпоцетин. В метаанализ, посвященный изучению эффективности винпоцетина в лечении пациентов с КН и деменцией, были включены исследования, выполненные до 1990 г., различающиеся по методологии, длительности приема, что привело к выводу о недостаточности имеющихся данных, чтобы оценить эффект [24]. Многочисленные последующие постмаркетинговые исследования, выполненные в том числе в нашей стране, показали определенный эффект в отношении состояния когнитивных функций в ближайшие сроки от начала терапии, однако судить по проведенным исследованиям о долгосрочном эффекте не представляется возможным.

Пентоксифиллин. Подобный вывод можно сделать и при анализе данных, полученных при изучении эффективности пентоксифиллина в лечении сосудистой деменции [25].

Нимодипин. По данным метаанализа, включившего четыре РКИ, не получено убедительных доказательств эффективности нимодипина в лечении нейродегенеративной, сосудистой и смешанной деменции по результатам применения когнитивных, функциональных шкал и шкалы CGI [26]. Возможно, большим потенциалом обладает применение препарата в лечении пациентов с субкортикальной сосудистой деменцией [27].

EGb 761. В ряде клинических исследований изучалась эффективность лекарственных препаратов на основе экстракта листьев гинкго билоба (EGb 761) при деменции альцгеймеровского типа, СКН и сосудистой деменции. Особенно большие надежды связывались с возможностью использовать их на недементных стадиях КН, однако сегодня более оправданным и перспективным является их комплексное применение для коррекции не только когнитивных, но и других нейропсихиатрических симптомов [28, 29].

Обобщая результаты исследования эффективности и безопасности вышеперечисленных и некоторых других «вазоактивных» препаратов, можно сделать следующие выводы. Дизайн и методология проведенных клинических исследований значительно различаются. Лишь в небольшом

количестве протоколов основная группа представлена одним клинико-патогенетическим вариантом (мультиинфарктная деменция, субкортикальная деменция), в большинстве исследований не представляется возможным оценить состав групп пациентов. Для оценки динамики когнитивных функций широко использовались шкалы, которые являются менее чувствительными для оценки «сосудистого» паттерна КН: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), ADAS-Cog, Гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz. Количество включенных в исследование пациентов, как правило, небольшое; срок наблюдения также не дает возможности оценить долговременный эффект терапии. Таким образом, несмотря на отдельные данные, свидетельствующие о положительном влиянии «сосудистых» препаратов на различные проявления когнитивных и функциональных нарушений, более критичный анализ этих данных не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности их использования в лечении пациентов с СКН [30]. Это положение абсолютно применимо при использовании данной группы препаратов как средств монотерапии, особенно на выраженных стадиях когнитивной дисфункции. Требуется новые исследования с выделением однородных групп пациентов, выбором соответствующей оценочной базы и приемлемыми сроками наблюдения.

Более эффективным направлением поддержания нормальной перфузии мозговой ткани является комплекс мер, направленный на коррекцию артериальной гипер- и гипотензии, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности. Только после достижения максимального уровня компенсации нарушений общей и церебральной гемодинамики можно рассматривать потенциал индивидуального подбора препаратов.

Пирацетам. Дискуссионным в настоящее время является вопрос о целесообразности назначения ноотропных препаратов, которые в повседневной поликлинической практике по сути являются «препаратами первой линии». Анализ проведенных клинических исследований не позволяет однозначно говорить о положительном влиянии пирацетама на когнитивные функции в долгосрочной перспективе, хотя и был обнаружен эффект по шкале CGI [31].

Препараты, влияющие на мозговой метаболизм. Церебролизин, обладающий мультимодальным регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейрон-специфической активностью, сходной с активностью фактора роста нервов, традиционно рассматривается как средство коррекции КН сосудистой этиологии [32]. Однако в метаанализе базы данных Cochrane, представленном в 2019 г., указано, что, несмотря на наличие данных об улучшении когнитивных функций у лиц с сосудистой деменцией, требуются дополнительные исследования для подтверждения пользы назначения препарата [33]. Подобный вывод применим и в отношении актовегина, эффективность и безопасность которого исследовались при постинсультных КН [34].

Возможные компромиссы

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, нет общепринятых стандартов и рекомендаций по лечению пациентов с СКН. Безусловно,

ным приоритетом являются профилактические мероприятия, своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска. Выбор лекарственной стратегии может быть основан на рациональном подборе препаратов симптоматического и патогенетического действия, имеющих хорошую клиническую доказательную базу и прошедших проверку практикой. К ним можно отнести мемантин и ИАХЭ, назначение которых должно проводиться с учетом риска развития побочных эффектов [35]. Повышение эффективности данных лекарственных средств может быть достигнуто, с одной стороны, более дифференцированным их применением для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, с другой – назначением комбинированной терапии. Возможность комбинированного назначения ИАХЭ и мемантина при БА сегодня показана в ряде клинических исследований, результаты которых весьма обнадеживают. При несомненном повышении эффективности проводимого лечения сколь-нибудь значимого увеличения частоты побочных эффектов не регистрируется [36, 37].

Комбинированная терапия подразумевает не только совместное использование мемантина и ИАХЭ, но и их сочетание с другими препаратами, эффективность которых рассмотрена выше [38, 39]. На наш взгляд, «сосудистые»,

нейротрофические и другие препараты следует рассматривать именно как средства дополнительной терапии. Использование их в качестве средств монотерапии является ошибкой, так как снижается потенциальный терапевтический резерв базисных «антидементных» препаратов, по опыту, назначаемых с большой задержкой [40].

В связи с этим возникает настоятельная необходимость в проведении дополнительных исследований для выбора терапевтического алгоритма, желательно – дифференцированного для разных клинико-патогенетических вариантов СКН, так как абсолютно ясно, что ответ на ту или иную терапию у пациентов с мультиинфарктной деменцией и субкортикальной деменцией будет неодинаков. Данный алгоритм также должен учитывать не только особенности клинических проявлений, но и степень структурных и функциональных изменений со стороны церебральных сосудов и вещества мозга. В идеале должны быть определены клинические, лабораторные и инструментальные предикторы назначения препаратов из разных фармакологических групп. Учитывая объективные трудности организации проведения таких исследований в ближайшем будущем, уже сейчас необходимо обобщить опыт и мнения ведущих отечественных специалистов в виде консенсусных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33
- Osteen C, Giza C, Hovda D. Injury-induced alterations in N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition contribute to prolonged (45)calcium accumulation following lateral fluid percussion. *Neuroscience*. 2004;128(2):305-22.
- Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub3
- Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834-9.
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:297-305.
- Folch J. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭЯ. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. Efficiency akatino-
- nol memantin at patients with nedementny cognitive frustration. Results of multicenter clinical supervision. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;(2):52-8 (In Russ.)].
- Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal.pone.0123289
- Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in vascular dementia: an updated meta-analysis. *Eur Neurol*. 2016;75(3-4):132-41. doi: 10.1159/000444253
- Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003 Oct;34:2323-30. doi: 10.1161/01.STR.0000091396.95360.E1
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61:479-86. doi: 10.1212/01.WNL.0000078943.50032.FC
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1283-90. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08267-3
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2561-74. doi: 10.1185/03007990802328142
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:141-6. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00280-0
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003;18:265-72. doi: 10.1177/153331750301800508
- Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1228n «On approval of the standard of specialized medical care for Alzheimer's disease» (In Russ.)].
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858
- Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420
- Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602

20. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27-32. [Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27-32 (In Russ.)].
21. Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 21;15:1381-402. doi: 10.2147/NDT.S197032
22. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159
23. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001
24. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119. doi: 10.1002/14651858.CD003119
25. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(1):46-54. doi: 10.1097/00002093-200301000-00006
26. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66. doi: 10.1080/10641960802580232
27. Pantoni L, der Ser T, Sogliani A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2005;36:619-24. doi: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e
28. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина ФБ и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и психиатрии. 2006;(12):48-53. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina FB, et al. Tanakan (EGb 761) in the treatment of mild cognitive impairment (multicenter study). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48-53 (In Russ.)].
29. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2010;(10):14. doi: 10.1186/1471-2318-10-14
30. Smith E, Cieslak A, Barber P, et al. Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1-12. doi: 10.1161/JAHA.117.005568
31. Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001011. doi: 10.1002/14651858
32. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Jul-Aug;20(4):310-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012
33. Shuhui Cui, Ning Chen, Mi Yang, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 11;2019(11):CD008900. doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub3
34. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al; ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014321
35. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):782-92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3
36. 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
37. Kabir T, Uddin S, Al Mamun A, et al. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020 May 5;21(9):3272. doi: 10.3390/ijms21093272
38. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:1059-65. doi: 10.1007/s40261-016-0454-3
39. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56:557-65. doi: 10.3233/JAD-160808
40. Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 [Emelin AYU, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2020/18.07.2020/25.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Merz. 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.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Merz. 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.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине

Головачева В.А.¹, Головачева А.А.¹, Зиновьева О.Е.¹, Голубев В.Л.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины и ²Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Неспецифическая боль в спине (НБС) — одна из самых частых причин обращения к неврологу или терапевту. Различают острую (<4 нед), подострую (от 4 до 12 нед) и хроническую (>12 нед) НБС. Диагноз НБС устанавливается на основании анамнестических данных, результатов соматического, неврологического и нейроортопедического осмотра, исключения специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии и стеноза позвоночного канала. При острой, подострой и хронической НБС в качестве фармакотерапии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. В России, странах Европы и Азии в качестве миорелаксанта широко используется толперизон. Результаты клинических исследований показали эффективность и хорошую переносимость толперизона в виде монотерапии и в комбинации с НПВП при НБС. В обзоре представлены клинические рекомендации разных стран по использованию миорелаксантов при острой и хронической НБС. Сделан вывод о необходимости проведения большого качественного рандомизированного исследования по изучению эффективности миорелаксантов, в частности толперизона, в лечении острой, подострой и хронической НБС.

Ключевые слова: боль в спине; острая боль; хроническая боль; лечение; миорелаксанты; толперизон.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):137–142. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142

Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain

Golovacheva V.A.¹, Golovacheva A.A.¹, Zinovyeva O.E.¹, Golubev V.L.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine and ²Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Nonspecific back pain (NBP) is one of the most common reasons to see a neurologist or therapist. Acute (<4 weeks' duration), subacute (4 to 12 weeks), and chronic (>12 weeks) NBPs are recognized. The diagnosis of NBP is based on anamnestic data, somatic, neurological, and neurologic-and-orthopedic examination findings and on the exclusion of the specific causes of back pain, discogenic radiculopathy, and vertebral canal stenosis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants are used in the pharmacotherapy of acute, subacute, and chronic NBP. Tolperisone is widely used as a muscle relaxant in Russia and in the countries of Europe and Asia. Clinical trials have shown the efficacy and good tolerance of tolperisone used alone and in combination with NSAIDs for NBP. The review presents clinical recommendations from different countries on the use of muscle relaxants in the treatment of acute and chronic NBP. It is concluded that a large-scale qualitative randomized trial should be conducted to investigate the efficacy of muscle relaxants, tolperisone in particular, in the treatment of acute, subacute, and chronic NBP.

Keywords: back pain; acute pain; chronic pain; treatment; muscle relaxants; tolperisone.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):137–142. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142

Неспецифическая боль в спине (НБС) — одна из самых частых причин обращения к неврологу или терапевту [1]. Различают острую (продолжительностью <4 нед), подострую (от 4 до 12 нед) и хроническую (>12 нед) НБС [2, 3]. Диагноз НБС устанавливается на основании анамнестических данных, результатов соматического, неврологического и нейроортопедического осмотра, исключения специфических причин боли в спине, дискогенной радикулопатии и стеноза позвоночного канала [2, 3]. В лечении НБС используют нелекарственные методы (образовательная бесе-

да, рекомендации по образу жизни и активности, кинезитерапия, психотерапия), малоинвазивные методы (лечебная блокада, радиочастотная денервация суставов) и фармакотерапию. К эффективной фармакотерапии острой, подострой и хронической НБС относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в минимальных терапевтических дозах кратким курсом [2, 3]. При хронической НБС и наличии симптомов депрессии применяются антидепрессанты [3]. В лечении всех форм НБС используются миорелаксанты, которые могут назначаться в комбинации

с НПВП или в виде монотерапии. Миорелаксанты – группа препаратов, которые обеспечивают обратимое расслабление скелетных мышц [4]. Механизмы действия препаратов данной группы, их эффективность и оптимальные схемы лечения продолжают обсуждаться. В российской клинической практике для лечения пациентов с острой и хронической НБС широко используется толперизон [5].

История изучения толперизона

Толперизон – миорелаксант центрального действия, был синтезирован из пиперидина в 1956 г. венгерской фармацевтической компанией [4]. Первые экспериментальные исследования были проведены в 1958 г., в них показано центральное блокирующее действие толперизона на спинномозговые моносинаптические и полисинаптические рефлексы [6, 7]. В 1960-х годах толперизон начали изучать в клинических исследованиях, первым показанием для его назначения стал гипертонус скелетных мышц в форме спастичности. Эффективность и хороший профиль безопасности толперизона у пациентов со спастичностью послужили основанием для его широкого применения в России, странах Европы и Азии [4].

Механизмы действия толперизона продолжают изучаться в экспериментальных исследованиях и в наши дни. Открываются новые свойства, а следовательно, и новые терапевтические возможности препарата. Выяснено, что толперизон облегчает скелетно-мышечную боль за счет ингибирования проведения афферентных ноцицептивных сигналов в спинной мозг, подавления спинномозговых рефлексов и ингибирования нисходящих ретикулоспинальных импульсов [4]. Толперизон подавляет болевые импульсы за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов, расположенных на А- и С-волокнах, препятствует активации кальциевых каналов, ограничивая поступление кальция в нейрон и препятствуя высвобождению возбуждающих нейромедиаторов. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии показано, что миорелаксирующее действие толперизона реализуется на нескольких уровнях: периферический нерв, спинной мозг, ствол головного мозга [8]. Полученные экспериментальные данные стали основой для изучения клинической эффективности толперизона при НБС.

Клинические исследования эффективности и переносимости толперизона у пациентов с НБС

В 1966 г. H.G. Pratzel и соавт. [9] провели первое клиническое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости толперизона в лечении скелетно-мышечной боли на фоне дегенеративных заболеваний позвоночника и суставов. В исследовании участвовали 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет из 8 реабилитационных центров Германии. Двойным слепым методом всех больных рандомизировали в две группы – контрольную (плацебо – ПЛ) и терапевтическую (толперизон). В течение 21 дня пациенты получали ПЛ 300 мг/сут или толперизон 300 мг/сут. Через 21 день наблюдения обнаружено, что толперизон значительно превосходит ПЛ в лечении скелетно-мышечной боли. Наибольший эффект был достигнут у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, которые получали толперизон, регулярно занимались ле-

чебной гимнастикой и имели продолжительность боли в спине <1 года. Результаты клинического наблюдения, данные общего и биохимического анализа крови показали, что толперизон хорошо переносится пациентами. Частота и выраженность побочных эффектов толперизона были сопоставимы с таковыми ПЛ.

R. Prabhuo и соавт. [10] изучали в открытом многоцентровом исследовании эффективность и переносимость терапии толперизоном коротким курсом. Исследование проводилось на базе 174 центров, в него было включено 920 пациентов, страдающих скелетно-мышечной болью на фоне дегенеративных или воспалительных заболеваний позвоночника и суставов. Все пациенты, включенные в исследование, получали толперизон перорально в дозе по 150 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Через 7 дней лечения средний показатель по шкале Ликерта статистически значимо улучшился на 80% в сравнении со средним показателем до лечения ($p < 0,0001$). Побочные эффекты в виде тошноты и неприятных ощущений в эпигастральной области наблюдались только у 2% пациентов. В данном исследовании оценивали также подгруппу пациентов, которые принимали только НПВП в течение 7 дней. Через 7 дней эффективность монотерапии толперизоном и монотерапии НПВП по шкале Ликерта статистически не различалась. Был сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости короткого курса толперизона в дозе 450 мг/сут у пациентов, страдающих скелетно-мышечной болью в спине, обусловленной дегенеративными и воспалительными изменениями позвоночника и суставов. Также авторы предположили, что толперизон может быть альтернативным средством фармакотерапии НБС при наличии непереносимости НПВП или противопоказаний к их применению.

Эффективность и хорошая переносимость терапии толперизоном в дозе 450 мг/сут в течение 7 дней была показана и в другом клиническом многоцентровом исследовании. В 2011 г. были опубликованы результаты многоцентрового сравнительного исследования, включавшего 250 пациентов с НБС [11]. Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты получали толперизон по 150 мг 3 раза в день в течение 7 дней, во второй группе – тиоколькозид (миорелаксант, который зарегистрирован в странах Европы) по 8 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Авторы сделали вывод, что терапия толперизоном эффективна при НБС и хорошо переносится пациентами. Отмечено, что терапия толперизоном имеет тенденцию к более высокой эффективности, чем лечение тиоколькозидом. Толперизон достоверно лучше переносится пациентами и значительно реже вызывает побочные эффекты, чем тиоколькозид.

В 2018 г. был опубликован систематический обзор по применению миорелаксантов при острой неспецифической боли в нижней части спины, который включал 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов, применяемых в России, Беларуси и Казахстане: толперизона, тизанидина, баклофена, тиоколькозида [12]. Авторы сделали следующие выводы:

1) миорелаксанты могут быть рекомендованы к применению в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками либо НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины;

2) разные миорелаксанты имеют различный профиль нежелательных явлений (НЯ), что следует учитывать при выборе препарата для конкретного пациента;

3) для лечения острой неспецифической боли в нижней части спины и во избежание развития седативного эффекта предпочтительно использование тиакопиксидина и толперизона.

Профиль безопасности толперизона

Известно, что миорелаксанты могут вызывать сонливость, снижать психомоторные реакции у пациентов. Оказалось, что толперизон отличается от других миорелаксантов и не вызывает седативного эффекта. На это указывают данные вышеописанных исследований, а также результаты другого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 72 здоровых молодых участника [13]. Авторы рандомизировали всех участников в три группы: 50 мг толперизона 2 раза в день, 150 мг толперизона 2 раза в день или ПЛ 2 раза в день. Продолжительность приема препарата или ПЛ составляла 8 дней. С помощью специального набора чувствительных тестов авторы оценивали психомоторные функции участников в 1-й и 8-й день приема препарата или ПЛ, до приема первой утренней дозы, а затем через 1,5; 4 и 6 ч после приема. По результатам тестов статистически значимой разницы между толперизоном (в двух вариантах доз) и ПЛ не обнаружено. Выяснено, что толперизон не оказывает седативного эффекта и не замедляет скорость психомоторной реакции.

В 2015 г. были опубликованы результаты проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона в реальной клинической практике [5]. Проект проводился на базе 2090 лечебно-профилактических учреждений в 284 городах 13 стран. В проекте были использованы данные о 35 383 пациентах, которые страдали болевыми мышечными спазмами и принимали по этому поводу толперизон. Конечными точками оценки результатов были следующие параметры: точка безопасности (доля пациентов, имевших НЯ) и точка оценки эффективности обезболивающего эффекта и удовлетворенности проведенным лечением. Всего зарегистрировано 6603 НЯ (19% от числа всех случаев). В 84,48% случаев тяжесть НЯ расценена как легкая; не установлено ни одного серьезного НЯ. Почти 2/3 пациентов оценили проведенное лечение толперизоном как «отличное» – 9063 (25,84%) и «очень хорошее» – 11 972 (34,14%). Более 1/3 всех пациентов – 13 021 (37,13%) – оценили проведенный курс терапии как «хороший». Менее 3% пациентов были не удовлетворены лечением. Установлена достаточно высокая эффективность толперизона при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, подтверждены высокий уровень безопасности применения препарата, отсутствие клинически значимого увеличения числа НЯ при комбинации с НПВП.

Клинические исследования по лечению НБС с помощью комбинированной фармакотерапии

В клинической практике для лечения острой и хронической НБС наиболее часто применяется не монотерапия миорелаксантом, а комбинация миорелаксанта с НПВП [2, 3]. Эффективность такого подхода подтверждена результа-

тами российских и зарубежных клинических исследований.

М.Л. Кукушкин и соавт. [14] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии толперизоном и НПВП при острой неспецифической боли в нижней части спины. В исследование было включено 239 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа лечилась толперизоном и НПВП, 2-я группа получала ПЛ + НПВП. Толперизон назначался по схеме: по 1 мл внутримышечно 2 раза в день с 1-го по 5-й день, затем по 150 мг перорально 3 раза в день с 6-го по 14-й день. Терапия НПВП проводилась стандартно, в форме приема диклофенака по 50 мг перорально 3 раза в день с 1-го по 5-й день, а с 6-го дня – на усмотрение исследователя. К 5-му дню лечения различия в функциональном статусе по результатам опросника нарушения жизнедеятельности по Роланду–Моррису между двумя группами составили более 2 баллов ($p < 0,0001$) в пользу комбинированной терапии. В группе комбинированной терапии (толперизон и НПВП) у пациентов наблюдалось улучшение на 40,4% по сравнению с исходным состоянием, а применение ПЛ и НПВП улучшило функциональный статус только на 28,6%. Анализ данных о безопасности не выявил статистически значимых различий между группами, не наблюдалось серьезных НЯ.

В.А. Парфенов и соавт. [15] показали, что добавление толперизона к НПВП позволяет уменьшить количество дней нетрудоспособности пациентов у пациентов с острой НБС. Авторы проводили исследование на базе московской городской поликлиники, с участием 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с острой НБС. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала монотерапию НПВП, 2-я – терапию НПВП и толперизоном. Выбор конкретного НПВП производился с учетом сочетанных заболеваний пациента, использовались средние терапевтические дозы НПВП. Толперизон назначался в дозе 150 мг перорально 3 раза в день (450 мг/сут). Продолжительность приема НПВП и толперизона определялась врачом-исследователем на основании значимого уменьшения болевого синдрома, но составляла не более 14 дней. Положительный результат лечения наблюдался в обеих группах пациентов. К завершению лечения средняя интенсивность боли уменьшилась в группе комбинированной терапии с $7,3 \pm 1,8$ до $3,4 \pm 1,2$ ($p < 0,01$), а в группе монотерапии НПВП – с $7,2 \pm 1,2$ до $4,3 \pm 1,0$ ($p < 0,01$) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средняя продолжительность заболевания в группе комбинированной терапии составила $12,9 \pm 2,6$ дня, что достоверно меньше, чем в группе монотерапии НПВП ($22,3 \pm 3,4$ дня; $p < 0,05$). Средняя длительность пребывания на больничном листе также была достоверно меньше в группе комбинированной терапии ($10,3 \pm 1,0$ дня), чем в группе монотерапии НПВП ($17,7 \pm 3,3$ дня; $p < 0,05$).

В. Bhattacharjya и соавт. [16] провели открытое проспективное исследование, включив в него 242 пациента (средний возраст – 45,72 года) с острой НБС. В 1-й группе пациенты получали комбинированную терапию (толперизон по 150 мг 3 раза в день и ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день), во 2-й группе пациентам назначалась монотерапия (ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день). Вся терапия проводилась перорально в течение 14 дней. К 8-му и 15-му дням наблюдения комбинированная терапия была достоверно эф-

фективнее монотерапии в отношении уменьшения боли по ВАШ. Так, в группе комбинированного лечения средняя интенсивность боли по ВАШ снизилась с $9,86 \pm 0,50$ до $1,86 \pm 1,02$ балла ($p < 0,001$) к 8-му дню наблюдения и до $0,28 \pm 0,69$ балла ($p < 0,001$) к 15-му дню наблюдения. А в группе монотерапии снижение средней интенсивности боли по ВАШ было достоверно меньше ($p < 0,001$): с $9,73 \pm 0,61$ балла (исходно) до $4,84 \pm 1,24$ балла (к 8-му дню наблюдения; $p < 0,001$) и до $4,11 \pm 1,11$ балла (к 15-му дню наблюдения; $p = 0,004$ при сравнении с 8-м днем наблюдения). Пациенты хорошо переносили лечение, частота развития побочных эффектов была низкой и статистически не различалась между группами: 4,8% случаев побочных эффектов в группе комбинированного лечения и 3,3% случаев в группе монотерапии.

Миорелаксанты в клинических рекомендациях по лечению острой и хронической НБС

Отношение к миорелаксантам при острой и хронической НБС остается неоднозначным. Об этом свидетельствуют результаты обзора 17 клинических руководств по лечению острой и хронической НБС [2, 3, 17–32]. В таблице представлены сводные данные, касающиеся рекомендаций

Рекомендации по назначению миорелаксантов при острой и хронической НБС. Данные из 17 клинических руководств разных стран

Клинические рекомендации по лечению острой и хронической НБС	Терапия миорелаксантами при острой НБС рекомендуется?	Терапия миорелаксантами при хронической НБС рекомендуется?
Рекомендации экспертов России, 2018 [2]	Да	–
Рекомендации экспертов России, 2019 [3]	–	Да
Рекомендации экспертов США, 2017 [17]	Да	н/д
Рекомендации экспертов Великобритании, 2016 [18]	н/д	н/д
Рекомендации экспертов Австралии, 2016 [19]	н/д	н/д
Рекомендации экспертов Канады, 2015 [20]	Нет	Да
Рекомендации экспертов Финляндии, 2015 [21]	Да	н/д
Рекомендации экспертов Мексики, 2011 [22]	Да	Да
Рекомендации экспертов Германии, 2017 [23]	Нет	Нет
Рекомендации экспертов Дании, 2018 [24]	н/д	н/д
Рекомендации экспертов Бельгии, 2020 [25]	Нет	Нет
Рекомендации экспертов Филиппин, 2011 [26]	Да	Да
Рекомендации экспертов Африки, 2015 [27]	Нет	Нет
Рекомендации экспертов Малайзии, 2016 [28]	н/д	н/д
Рекомендации экспертов Нидерландов, 2010 [29]	Нет	Нет
Рекомендации экспертов Испании, 2012 [30]	Да	Да
Рекомендации экспертов Бразилии, 2013 [31]	–	Нет

Примечание. «–» – руководство не рассматривает данный вопрос; «н/д» – по мнению авторов руководства, недостаточно данных для ответа.

по назначению миорелаксантов при острой и хронической НБС. Из 15 клинических руководств по ведению пациентов с острой НБС 6 (40%) рекомендуют назначать миорелаксанты, 5 (33%) не рекомендуют использовать миорелаксанты, а авторы 4 (27%) руководств считают, что данных, чтобы сформулировать какую-либо конкретную рекомендацию в отношении миорелаксантов, недостаточно [2, 17–30]. Среди 16 клинических руководств по ведению пациентов с хронической НБС 5 (31%) рекомендуют использовать миорелаксанты, такое же количество руководств – 5 (31%) – не рекомендуют назначать их, а 6 (38%) руководств считают, что данных, чтобы сформулировать какую-либо конкретную рекомендацию в отношении миорелаксантов, недостаточно [3, 17–31]. Исходя из представленных данных, становится очевидной необходимость проведения большого качественного рандомизированного исследования по изучению эффективности миорелаксантов при острой и хронической НБС.

Российский препарат толперизона

За 64 года существования молекулы толперизона было синтезировано множество генерических препаратов в странах Европы, Азии и в России [4]. Толизор® – российский генерический препарат толперизона, который выпускается в форме капсул по 50 мг и 150 мг для приема внутрь. Его рекомендуется принимать после еды по схеме: по 50 мг 3 раза в день с постепенным увеличением дозы до 100 мг 3 раза в день или до 150 мг 3 раза в день. Оптимальный режим дозирования и продолжительность приема препарата определяет врач. В соответствии с результатами клинических исследований, для лечения НБС рекомендуется назначать толперизон в дозе по 150 мг перорально 3 раза в день длительностью до 14 дней [14–16]. При НБС эффективна комбинированная терапия толперизоном (по представленной схеме) и НПВП (в стандартных терапевтических дозах). В соответствии с современными представлениями о патогенезе острого и хронического болевого синдрома, все НПВП обладают схожим обезболивающим эффектом. Выбор конкретного НПВП осуществляет врач, принимая во внимание наличие у пациента риска развития побочных эффектов [2, 3, 32].

Таким образом, лекарственная терапия острой, подострой и хронической НБС включает НПВП и миорелаксанты, а при наличии симптомов депрессии у пациентов с хронической НБС могут назначаться антидепрессанты. В клинической практике в России, странах Европы и Азии в качестве миорелаксанта широко применяет-

ся толперизон. В сравнении с другими миорелаксантами толперизон обладает практически значимым преимуществом — не оказывает седативного воздействия. Результаты российских и зарубежных клинических исследований показали эффективность и хорошую переносимость толперизона в лечении НБС. Препарат может применяться в качестве монотерапии НБС при наличии противопоказаний или непереносимости НПВП, однако результаты клинических исследований свидетельствуют, что наиболее эффективна комбинированная терапия — толперизон в сочетании

с НПВП. Анализ клинических руководств разных стран по лечению боли в спине показал, что 40% из них рекомендуют назначать миорелаксанты при острой НБС, 31% — при хронической НБС, остальные руководства либо не рекомендуют их, либо затрудняются сформулировать определенную позицию по отношению к миорелаксантам из-за недостаточного количества данных. Необходимо проведение большого качественного рандомизированного исследования по изучению эффективности миорелаксантов, в частности толперизона, в лечении острой, подострой и хронической НБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыроегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(36-37):10-4. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of open multicenter study «MERIDIAN» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;3(36-37):10-4. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20343058> (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
4. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17-22. doi: 10.2174/1874104501408010017
5. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодакалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 (In Russ.)].
6. Nador K, Porszasz J. Pharmakologische und pharmakochemische Studien über beta-Aminoketone [Pharmacological and pharmacological studies on beta-aminoketones]. *Arzneimittelforschung*. 1958;8(6):313-9 (In Germ.). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13546091/>
7. Porszasz J, Nador K, Gibisz K, Barankay T. The pharmacology of Mydeton (Mydocalm-1-piperidino-2-methyl-3-p-tolylpropanone-3), a new interneurone blocking compound. *Acta Physiol Hung*. 1960;18:149-70. Available at: <https://www.wikigenes.org/e/chem/e/5511.html>
8. Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an fMRI BOLD study. *Brain Res Bull*. 2013;99:34-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.09.008
9. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
10. Prabhu R, Keny S, Prabhu T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:33-37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751662/>
11. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115
12. Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 [Chiba L, Zhushupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100-13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
13. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-42. doi: 10.1055/s-2007-979315
14. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
15. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;17(2):36-8. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Mydocalm) in the complex therapy of acute low back pain. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008;17(2):36-8. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11922560> (In Russ.)].
16. Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil*. 2012;23(2):74-8. Available at: <https://www.ijopmr.com/doi/pdf/10.5005/ijopmr-23-2-74>

17. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
18. National Institute for Health and Care Excellence (2016). Low back pain and sciatica in over 16 s: assessment and management (NICE guideline NG59). Available at: <http://www.nice.org.uk/34.guidance/ng59>
19. NSW Agency for Clinical Innovation (ACI) (2016). Management of people with acute low back pain model of care. Available at: https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/336688/acute-low-back-pain-moc.pdf
20. Canada TOP (2015). Evidence-informed primary care management of low back pain. Edmonton (AB): toward optimized practice. Available at: http://www.topalbertadoctors.org/download/1885/LBPguideline.pdf?_20180625085852
21. Pohjolainen T, Leinonen V, Franten J, et al. Alaselkikipu [Update on Current Care Guideline: Low back pain]. *Duodecim.* 2015;131(1):92-4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26245063/>
22. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Elias-Dib J, et al; Consensus Group of Practice Parameters to Manage Low Back Pain. Practice guidelines for the management of low back pain. Consensus Group of Practice Parameters to Manage Low Back Pain. *Cir Cir.* 2011;79(3):264-302. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381000/>
23. Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-specific low back pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(51-52):883-90. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883
24. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2
25. Van Wambeke P, Desomer A, Jonckheer P, Depreitere B. The Belgian national guideline on low back pain and radicular pain: key roles for rehabilitation, assessment of rehabilitation potential and the PRM specialist. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(2):220-7. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05983-5
26. Low back pain management guideline. Philippine Academy of Rehabilitation Medicine, 2011. Available at: <http://parm.com.ph/wp-content/uploads/2016/09/PARM-Low-Back-Pain-CPG-2011-1.pdf>
27. Elleuch M, El Maghraoui A, Griene B, et al. Consensus formalise: recommandations de pratiques cliniques pour la prise en charge de la lombalgie aiguë du patient africain [Formalized consensus: clinical practice recommendations for the management of acute low back pain of the African patient]. *Pan Afr Med J.* 2015;22:240. doi: 10.11604/pamj.2015.22.240.8120
28. Hussein AM, Choy Y, Singh D, et al. Malaysian low back pain management guideline Malaysian association for the study of pain, first edition. 2016. Available at: <https://www.masp.org.my/index.cfm?&menuid=23>
29. Van Tulder M, Custers J, de Bie R, et al. Keten-zorgrichtlijn aspecifieke lage rugklachten. Belgrade: KKCZ; 2010. Available at: <https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/keten-zorgrichtlijn-aspecifieke-lage-rugklachten.pdf>
30. Latorre Marques E. The treatment of low back pain and 29. scientific evidence, low back pain. In: Norasteh AA (ed.). InTech. 2012. doi: 10.5772/33716. Available at: <https://www.intec30.hopen.com/books/low-back-pain/the-treatment-of-low-back-pain-scientific-evidence>
31. Rached RDVA, Rosa CDPD, Alfieri FM, et al. Lombalgia inespecifica cronica: reabilitacao. *Revista da Associacao Medica Brasileira.* 2013;59(6):536-53 Available at: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/download/103692/102160>
32. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791-2803. doi:10.1007/s00586-018-5673-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2020/15.06.2020/24.06.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «ОЗОН Фармацевтика». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принял решение о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by OZON Pharmaceuticals. 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Голубев В.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0842-8557>

Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени

Табеева Г.Р.¹, Кацарова З.^{1, 2, 3, 4}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen; ³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna;

⁴EVEX Medical Corporation, Tbilisi

¹Россия, 2119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany;

³Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany; ⁴40 Vazha-Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

Мигрень является распространенным хроническим неврологическим заболеванием. Патофизиология головной боли и других проявлений мигрени предполагает участие множества нейрогенных, сосудистых, вегетативных и других механизмов, реализующихся на разных уровнях центральной и периферической нервной системы. Достижения в понимании нейробиологии мигрени позволили уточнить основные закономерности функционирования нейрогенно-сосудистых взаимоотношений, объясняющих ведущие клинические проявления мигрени, а также выявить некоторые биологические маркеры, которые послужили толчком к созданию новых классов таргетной терапии заболевания. Данный обзор посвящен последним достижениям в изучении патофизиологии мигрени и новым фармакологическим подходам к ее лечению.

Ключевые слова: мигрень; патофизиология; тригеминоvascularная система; кальцитонин-ген родственный пептид; анти-CGRP моноклональные антитела.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):143–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152

Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy

Tabeeva G.R.¹, Katsarava Z.^{1, 2, 3, 4}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen;

³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna; ⁴EVEX Medical Corporation, Tbilisi

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany;

³Holbeinstr 10, 59423 Unna, Germany; ⁴40 Vazha-Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

Migraine is a common chronic neurological disease. Many neurogenic, vascular, autonomic, and other mechanisms at different levels of the central and peripheral nervous systems are assumed to be implicated in the pathophysiology of headache and other manifestations of migraine. Advances in understanding the neurobiology of migraine have made it possible to clarify the main patterns of neurogenic-vascular relationships that explain the leading clinical manifestations of migraine, as well as to identify some biological markers that have triggered the creation of new targeted therapies for the disease. This review is dedicated to the latest advances in studying the pathophysiology of migraine and to new pharmacological approaches to its treatment.

Keywords: migraine; pathophysiology; trigeminovascular system; calcitonin gene-related peptide (CGRP); anti-CGRP monoclonal antibodies.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):143–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152

Мигрень – хроническое неврологическое заболевание, проявляющееся приступами тяжелой головной боли, которые оказывают существенное влияние на функциональную активность пациентов, в связи с чем, согласно специальным исследованиям Всемирной организации здравоохранения, она рассматривается как вторая ведущая причина потерянных лет жизни вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Распространенность мигрени в популяции составляет 15–18% [2]. Наряду с интенсивной головной болью, мигрень сопровождается продромальной и постдромальной фазами с развитием множества симпто-

мов, которые возникают как во время приступа, так и в межприступном периоде. Самые распространенные из них (фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота, астения, раздражительность, снижение концентрации внимания, сонливость, нарушения аппетита) могут длиться до нескольких суток. Кроме того, около трети пациентов в связи с приступами головной боли переносят симптомы ауры, проявляющиеся признаками неврологического дефицита в виде различных зрительных, соматосенсорных, речевых и других нарушений. Все эти особенности мигрени не только обуславливают высокий уровень дистресса пациен-

тов, но и осложняют диагностику мигрени и понимание механизмов формирования разнообразных феноменов этого заболевания.

Эволюция концепции патогенеза мигрени

Головная боль известна человечеству уже 6 тыс. лет, и самые первые ее описания, скорее всего, относятся именно к мигрени [3]. На протяжении почти двух веков мигрень рассматривалась как расстройство нервной системы с очевидным участием в патологическом процессе нарушенной сосудистой регуляции мозгового кровотока. В значительной мере основные представления о мигрени сформировались в XVII в. благодаря работам Thomas Willis [4], который предполагал, что головная боль при мигрени обусловлена усилением артериального кровотока и растяжением сосудов головного мозга. Несколько позже, в классической работе “On Megrim, Sick Headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms” [5], Edward Liveing рассматривает мигрень скорее как заболевание нервной системы.

Лишь с наступлением XX в. началась эра современных исследований механизмов головной боли при мигрени. В 1940-х годах исследования Harold Wolff и его коллег на черепных кровеносных сосудах у пациентов позволили сформулировать сосудистую теорию мигрени [6]. Эта концепция оставалась лидирующей на протяжении почти пяти десятилетий и легла в основу разработки первого специфического препарата для купирования приступов мигрени — суматриптана. Между тем дальнейшие исследования механизмов действия триптанов выявили, наряду с сосудистыми, также нейrogenные их эффекты, что позволило продемонстрировать и другие механизмы, в том числе эффекты стерильного нейrogenного воспаления в пределах дуральных сосудов, связанные с антидромной активацией афферентов тройничного нерва. С этого времени в фокусе экспериментальных исследований оказалось выявление основных медиаторов воспаления и их воздействия на мигренозную головную боль. Однако накапливалось все больше данных о том, что сосудистые механизмы не объясняют в полной мере происхождение как боли, так и неболевых проявлений мигрени. В последние десятилетия основные дебаты относительно механизмов развития заболевания сконцентрировались вокруг двух главных концепций, постулирующих ведущую роль либо сосудистых, либо нейrogenных механизмов в инициации и развитии приступов головной боли при мигрени [7].

Благодаря достижениям фундаментальных нейронаук за последние два десятилетия наши представления о нейробиологии мигрени существенно расширились. Сложные взаимоотношения механизмов развития продромального периода, ауры, постдромальной фазы, собственно боли, а также закономерностей течения мигрени как хронического заболевания заставляют рассматривать ее как сложное расстройство нейrogenной природы. Существует устойчивое представление, что инициация приступа мигрени обусловлена взаимодействием эндогенных и экзогенных триггеров [8]. Между тем остаются не до конца понятными механизмы, которые лежат в основе восприимчивости к воздействию триггеров, и в целом процессы, определяющие инициацию мигренозных атак. Несомненно, что ключевым звеном в патогенезе приступов мигрени является активация и сенсибилизация тригеминоваскулярной системы (ТВС), а также стволовых и диэнцефальных ядерных образований мозга [9,

10]. Кроме того, первичная дисрегуляция обработки сенсорной информации, вероятно, приводит к формированию целого комплекса сенсорных проявлений, столь характерных для пациентов с мигренью. Симптомы надвигающегося приступа мигрени могут наблюдаться за много дней до развития головной боли, причем в основном это неболевые неврологические симптомы, которые могут указывать на широкое вовлечение различных областей мозга в патогенез приступа мигрени. Для объяснения этих феноменов часто прибегают к концепции «гипервозбудимости» мозга [11, 12], которая основывается на некоторых нейрофизиологических и нейровизуализационных данных. Для интерпретации ряда закономерностей формирования предрасположенности к мигренозным приступам можно использовать данные генетических исследований. Идентифицированы гены редкой формы семейной гемиплегической мигрени, ответственные за формирование тяжелых моторных проявлений ауры, а также отмечены факты генетической предрасположенности к мигрени в семейных исследованиях, что указывает на возможность генетически обусловленной предрасположенности к заболеванию [13]. К настоящему времени интегрированные представления о патофизиологии этого заболевания предполагают рассмотрение закономерного континуума продромальной фазы, ауры, головной боли, постдромального периода и межприступного состояния при мигрени.

Продромальная фаза мигрени

Продромальная фаза мигрени может начаться уже за несколько дней до первых признаков головной боли и часто проявляется такими симптомами, как утомляемость, изменения настроения, пищевые пристрастия, зевота, мышечное напряжение и светобоязнь. Для многих из этих проявлений характерны диуральные флюктуации, что, с одной стороны, указывает на роль гомеостатических триггеров и участие гипоталамуса, ствола мозга, лимбической системы и некоторых кортикальных структур в формировании ранних стадий атак [14], а с другой — подчеркивает значение хронобиологических закономерностей в патогенезе мигрени [14, 15].

В исследованиях церебрального кровотока с помощью позитронно-эмиссионной томографии во время продромальной фазы приступов, индуцированных приемом нитроглицерина, у пациентов с мигренозной головной болью выявлена активация заднелатеральных отделов гипоталамуса, тегментальной области среднего мозга, околводопроводного серого вещества, области задних рогов и различных отделов коры головного мозга [16]. У пациентов с мигренью, по сравнению со здоровыми лицами, функциональная магнитно-резонансная томография в межприступном периоде выявляет более тесные функциональные связи между гипоталамусом и областями головного мозга, связанными с трансмиссией боли и вегетативными функциями, что может объяснять происхождение некоторых вегетативных симптомов, которые наблюдаются в интериктальной и продромальной фазах [17]. Участие гипоталамуса в формировании ранних стадий приступа мигрени закономерно ставит вопрос, каким образом гипоталамические образования могут облегчать трансмиссию болевых импульсов во время мигренозной атаки. Существует по крайней мере две гипотезы для объяснения этой закономерности [18].

Первая гипотеза предполагает ведущую роль в активации менингеальных ноцицепторов повышения парасимпа-

тического тонуса. Мигрень характеризуется разнообразными вегетативными проявлениями, такими как тошнота, рвота, жажда, а в некоторых случаях — слезотечением, заложенностью носа и ринореей. При этом классические мигренозные триггеры, такие как стресс, переход от сна к бодрствованию и другие изменения физиологических гомеостатических параметров, активируют ноцицептивные пути посредством усиления парасимпатического тонуса [17]. В механизмах провокации приступов мигрени роль стрессовых воздействий могут играть и процессы симпатической активации. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что симпатическая активация вегетативных волокон в мозговых оболочках, обусловленная высвобождением норадреналина, способствует активации проноцицептивной трансмиссии в дуральных тригеминальных афферентах [19]. Эти физиологические механизмы включают и участие преганглиозных волокон парасимпатических нейронов верхнего слюноотделительного ядра, они реализуются посредством высвобождения нейропептидных молекул, содержащихся в парасимпатических эфферентах, которые иннервируют мозговые оболочки и менингеальные кровеносные сосуды [19]. Другим объяснением гипоталамических влияний на ноцицептивную афферентацию может быть модуляция ноцицептивных таламо-кортикальных сигналов и порогов циклической стволовой активности.

Вторая гипотеза предполагает значение модулирующего влияния на ноцицептивные таламо-кортикальные проекции высвобождения возбуждающих и ингибиторных нейропептидов/нейротрансмиттеров прежде всего из гипоталамических нейронов [15]. Баланс этих нейротрансмиттеров регулирует возбудимость релейных тригеминоваскулярных нейронов. Если нейротрансмиттер является возбуждающим, он может переключать активность таламических тригеминоваскулярных нейронов из состояния гипервозбудимости в режим тонического напряжения; если нейротрансмиттер является ингибирующим, сдвиг происходит в направлении от тонического режима к гипервозбудимости [15]. Таким образом, конвергирующие проекции из нейронов гипоталамуса могут определять, будет ли осуществляться трансмиссия ноцицептивных сигналов в кору головного мозга [15]. Возможность перехода продромальной фазы в фазу головной боли, по-видимому, определяется хронобиологическими закономерностями, точнее текущей циркадианной фазой циклической активности стволовых систем мозга [7, 15, 20, 21]. Если циклическая активность ствола мозга высокая, порог для передачи ноцицептивной тригеминоваскулярной трансмиссии повышен и ноцицептивные сигналы ингибируются. Если циклическая активность ствола мозга низкая, порог для передачи ноцицептивных сигналов снижается и поэтому может возникать головная боль при мигрени [15, 21]. Данная гипотеза может частично объяснить, почему идентичные триггеры мигрени (как экзогенные, так и эндогенные) не всегда вызывают атаку, поскольку это может во многом зависеть от текущей стадии циклического мозгового ритма и степени модуляции тригеминоваскулярных ноцицептивных сигналов [15].

Аура мигрени

Примерно трети мигренозных атак предшествуют симптомы ауры. Эти полностью обратимые фокальные неврологические проявления в типичных случаях развиваются

постепенно, длятся несколько минут и сопровождаются последующим развитием головной боли. Самой распространенной является зрительная аура, составляющая около 90% всех случаев. Существенно реже встречаются сенсорные, речевые и моторные проявления. Типичная зрительная аура обычно начинается до фазы головной боли, но иногда может возникать одновременно с последней или даже независимо от болевой фазы мигрени [22]. В типичных случаях она начинается с появления слепого или мерцающего пятна в центре поля зрения. Клинически эти феномены впервые зафиксированы К.С. Lashley [23], который наблюдал за развитием собственной зрительной ауры. Он описал появление скотомы, которая увеличивалась в размерах в течение 1 ч, дрейфуя в форме буквы С в направлении от височного поля зрения, скорость ее движения составила 3 мм/мин.

В основе нейрофизиологических механизмов, посредством которых реализуются неврологические проявления ауры при мигрени, лежит феномен распространяющейся корковой депрессии (РКД), который был описан всего лишь несколькими годами позже. Aristides Leao в 1944 г. [24] в экспериментах на кроликах при электрической стимуляции коры головного мозга обнаружил депрессию электрической корковой активности, распространяющуюся центробежно от места стимуляции со скоростью 3 мм/мин, и предположил, что этот феномен может быть механизмом развития ауры мигрени. Возможность инициации РКД у человека была позже продемонстрирована J. Olesen и соавт. [25], которые в экспериментах с введением ^{133}Xe в сонную артерию во время ауры мигрени показали распространяющееся изменение регионарного церебрального кровотока. В дальнейшем исследования нейровизуализации с изменением сигнала, зависящего от уровня кислорода в крови (BOLD), во время фазы зрительной ауры у пациентов, испытывающих спонтанные приступы мигрени, также позволили констатировать постепенное распространение изменения сигнала со скоростью 3,5 мм/мин, которое соответствовало клинической динамике развития зрительных феноменов [26].

РКД — это медленно (2–6 мм/мин) распространяющаяся волна деполяризации кортикальных нейронов и глиальных клеток, которая сопровождается торможением активности коры. Временные характеристики РКД совпадают с началом и прогрессированием симптомов ауры [27]. РКД сопровождается волной гиперемии, сменяющейся продолжительной фазой кортикальной олигемии [28], и инициируется локальным повышением концентраций внеклеточного калия (K^+), которое хронически деполяризует нейроны на период длительностью приблизительно 30–50 с [28]. Предполагается, что первоначальное накопление внеклеточного калия возникает в результате повторной деполяризации и реполяризации гипервозбудимых нейронов в коре головного мозга и что это накопление калия затем дополнительно деполяризует клетки, из которых он был выделен. Этот большой отток калия связан с серьезным нарушением ионных градиентов клеточной мембраны, притоком натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}) и выделением глутамата [28]. Распространение корковой депрессии происходит через щелевые соединения между глиальными клетками или нейронами, оно может запускать ноцицептивные процессы в системе тройничного нерва и таким образом инициировать механизмы головной боли [27, 29]. РКД, индуцированная химической, механической или электрической стимуляцией,

способна вызвать пролонгированную активацию примерно 50% менингеальных ноцицепторов, которая может длиться около 2 ч [29]. Таким образом, в целом РКД активирует нейроны тригеминоваскулярной системы примерно в половине случаев, и эта активация менингеальных ноцицепторов может вносить вклад в отсроченные сосудистые изменения в твердой мозговой оболочке, которые, по-видимому, уже не зависят от РКД.

РКД может запускать активацию стволовых и тригеминоваскулярных механизмов без участия менингеальных ноцицепторов, что приводит к дисфункции структур модуляции боли, включая большое ядро шва [30], меняет систему обработки ноцицептивных сигналов в тригеминоцервикальном комплексе (ТЦК), что, скорее всего, и происходит в случаях мигренозной ауры без головной боли [22]. Поэтому следует рассматривать различные механизмы влияния РКД на инициацию приступа мигрени: через активацию периферической тригеминоваскулярной системы и посредством изменения центральных процессов модуляции боли. Тем не менее, несмотря на убедительные клиничко-патфизиологические корреляции, остается нерешенным вопрос о роли РКД в развитии приступа мигрени [31]: или это аура запускает приступ мигрени, или же аура является параллельным процессом, который предопределяет клинический подтип «мигрени с аурой»? Несмотря на существующие вопросы, значение РКД в развитии мигренозной головной боли не подвергается сомнению.

Головная боль

Фаза головной боли при мигрени характеризуется собственно цефалгией, имеющей ряд ключевых особенностей, а также неболевыми проявлениями, наиболее яркие из которых — тошнота, рвота, фото- и фонофобия. Характерная для мигрени пульсирующая односторонняя боль традиционно рассматривается как следствие активации ТВС [10]. ТВС обеспечивает передачу ноцицептивной информации от мозговых оболочек в ЦНС. Ноцицептивные волокна в составе первой ветви тройничного нерва, происходящие из тригеминального ганглия (ТГ), иннервируют твердую мозговую оболочку и крупные церебральные артерии. Эта ноцицептивная иннервация происходит главным образом через офтальмическую ветвь тройничного нерва. Аfferентные проекции из ТГ конвергируют с аfferентами, иннервирующими кожу, мышцы и другие органы и происходящими из корешков C_{1-11} на нейронах второго порядка в ТЦК, который включает в себя каудальное ядро тройничного нерва и структуры заднего рога верхнего шейного отдела спинного мозга [7]. Конвергенция аfferентных проекций с нейронами из экстракраниальных структур объясняет реальное восприятие боли в периорбитальной, затылочной и затылочно-шейной областях при мигрени [32].

Восходящие пути передают сигналы из ТЦК ко множеству ядер ствола мозга, таламуса, гипоталамуса и базальных ганглиев, проекции от которых достигают нескольких областей коры, включая соматосенсорную, моторную, слуховую, зрительную и обонятельную зоны, а также отделы мозга, которые участвуют в обработке когнитивных, эмоциональных и сенсорно-дискриминативных аспектов болевых сигналов, с чем связано формирование столь характерных для мигрени симптомов — фото- и фонофобии, когнитивной дисфункции, осмофобии и аллодинии [15, 33].

Формирование боли при мигрени начинается периферически, когда стимуляция ноцицептивных нейронов, которые иннервируют твердую мозговую оболочку, приводит к высвобождению вазоактивных нейропептидов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид (calcitonin gene-related peptide, CGRP) и полипептид, активирующий гипофизарную аденилатциклазу-38 (PACAP), что обеспечивает болевую трансмиссию по тригеминоваскулярному пути. Роль и степень участия в этих процессах вазодилатации церебральных артерий, дегрануляции тучных клеток и экстравазации плазмы остается до конца не ясной [7, 34]. Возможно, РКД инициирует высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ), глутамата, калия, ионов водорода, CGRP и оксида азота. Эти молекулы диффундируют и активируют менингеальные ноцицепторы [27]. Следует отметить, что эта нейронная активация происходит приблизительно через 14 мин после индуцированной РКД; это согласуется с временным интервалом между началом ауры и началом мигренозной головной боли [29]. Также было показано, что РКД может приводить к последующей активации и центральных тригеминоваскулярных нейронов в спинальном ядре тройничного нерва [29]. Периферические тригеминоваскулярные нейроны после активации эндогенными медиаторами становятся сенситизированными к последующим дуральным стимулам, что выражается в снижении пороговых значений реакций и увеличении степени их реагирования. Считается, что периферическая сенситизация ответственна за характерную пульсирующую боль при мигрени и усиление боли при наклоне или кашле [15]. Сенситизация центральных тригеминоваскулярных нейронов в ТЦК и ядрах таламуса ответственна за цефалическую и экстрацефалическую аллодинию, которую отмечают большинство пациентов и которая характеризуется множеством феноменов (болевое ощущение в ответ на прикосновение к коже головы, при причесывании, при надевании очков и т. д.). Проявления центральной сенситизации возникают приблизительно через 30–60 мин после начала головной боли и полностью развиваются в течение 120 мин [7].

Фотофобия, которую относят к типичным сопровождающим боль проявлениям приступа мигрени, представляет собой гиперчувствительность, дискомфорт и усиление боли в ответ на воздействие яркого света. Светобоязнь отмечают почти 90% пациентов с мигренью [35]. Понимание природы фотофобии стало доступным в результате исследования незрячих пациентов с мигренью. При полном отсутствии зрительного восприятия из-за повреждения зрительного нерва воздействие света не влияло на характеристики мигренозной головной боли и свет не вызывал зрачковых реакций, и наоборот — провокация головной боли воздействием света сохранялась у слепых пациентов с мигренью с частичным восприятием света и интактным зрительным нервом вследствие процессов дегенерации фоторецепторов палочек и колбочек [36]. Световая стимуляция усиливает активность таламических тригеминоваскулярных нейронов, расположенных в латеральных и задних отделах таламуса, получающих прямые проекции из фотосенситивных ретинальных ганглиозных клеток сетчатки. Аксоны этих нейронов проецируются в области коры, вовлеченные в обработку боли и зрительного восприятия [36]. При этом исходное повышение возбудимости нейронов зрительной коры у пациентов с мигренью считается основ-

ным компонентом ее повышенной восприимчивости к зрительным стимулам.

Понятие гипервозбудимости мозга при мигрени происходит из данных нейрофизиологических исследований, которые показывают повышенный уровень нейрональных реакций со стороны кортикальных и стволовых структур в ответ на широкий спектр стимулов, включая зрительные, соматосенсорные, слуховые и ноцицептивные [37]. Например, исследования связанных событиями потенциалов продемонстрировали подавление феномена габитуации в ответ на повторяющуюся стимуляцию, что не характерно для лиц, не страдающих мигренью [37]. Эти факты подкрепляются и данными нейровизуализации, которые демонстрируют признаки гипервозбудимости различных структур, в том числе в межприступный период мигрени [38]. Предполагается, что эта общая нейрональная гипервозбудимость позволяет объяснить повышенную чувствительность к сенсорным стимулам и может способствовать развитию центральной сенситизации, так как у пациентов с мигренью выявляются более высокий уровень активации в областях мозга, облегчающих болевую трансмиссию, и понижение уровня активации в проекции систем, ингибирующих боль [38].

Одной из фундаментальных предпосылок наличия исходной генерализованной гипервозбудимости мозговых структур при мигрени являются современные представления о ее генетических механизмах [39]. Существование генетической предрасположенности к мигрени происходит из клинических наблюдений и поддерживается данными популяционных семейных исследований [40]. Эти исследования показывают, что ближайшие родственники пациентов с мигренью имеют более высокий риск заболевания по сравнению с родственниками лиц контрольной группы [40]. Родственники пациентов с мигренью с аурой первой степени родства имели четырехкратное увеличение риска мигрени, в то время как родственники пациентов с мигренью без ауры показали увеличение риска в 1,9 раза. Исследования монозиготных и дизиготных близнецов также выявили наличие существенной генетической компоненты в развитии мигрени: у монозиготных близнецов, страдающих мигренью, значение конкордантности в 1,5–2 раза выше, чем у дизиготных близнецов [41, 42].

Первой генетической ассоциацией, которая была идентифицирована, стала семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) – редкий моногенный подтип мигрени, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Она характеризуется приступами мигрени, сопровождающимися преходящей односторонней слабостью. Выделяют 5 типов СГМ: 1) СГМ 1-го типа – миссенс-мутация в гене *CACNA1A* (50–75% семей); 2) СГМ 2-го типа – в основном делеция и сдвиг рамки считывания в гене *ATP1A2* (от 20 до 30% случаев); 3) СГМ 3-го типа – мутации в гене *SCN1A* в локусе 2q24; 4) СГМ 4-го типа – мутации в гене *CACNA1E* в районе 1q25-q31; 5) СГМ, вызванная мутациями в других генах (*SLC1A3*, *SLC4A4*, *PRR2*) [39]. Все эти мутации при СГМ кодируют механизмы, которые влияют на транспортеры ионов – белки, которые модулируют доступность глутамата на синаптических терминалях, что в конечном итоге приводит к увеличению возбудимости нейронов [13].

Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS) при мигрени позволили выявить ассоциированные полиморфные варианты генов восприим-

чивости, которые обуславливают глутаматергическую нейротрансмиссию, развитие синапсов и нейропластичность, болевую чувствительность, активность металлопротеиназ, сосудистую систему и метаболизм [13]. Хотя остается неясным участие большинства генов в развитии заболевания, данные нескольких GWAS подтверждают роль глутаматергических механизмов в развитии РКД, нейрональной гипервозбудимости и процессов тригеминальной ноцицепции [39].

Новые мишени в фармакотерапии мигрени

Существующие стратегии лечения мигрени имеют множество ограничений в повседневной практике. Одной из главных проблем профилактической фармакотерапии является тот факт, что ни одно из применяемых в настоящее время средств (антидепрессанты, антиконвульсанты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не создавалось специально для лечения мигрени. У подавляющего большинства перечисленных групп препаратов в перечне показаний профилактика мигрени не упоминается. Между тем существующие средства профилактики мигрени обладают недостаточной эффективностью и не всегда удовлетворительной переносимостью. Вопрос превентивной терапии также тесно связан с низкой приверженностью лечению, характерной для пациентов с мигренью.

В последние годы достижения в понимании патофизиологии мигрени подготовили почву для разработки новых фармакотерапевтических подходов, специально направленных на различные нейрональные механизмы. Некоторые из этих подходов теперь доступны для клинического использования в отдельных странах, в то время как другие находятся на разных стадиях клинического развития и являются многообещающими с точки зрения более высокой эффективности и безопасности для профилактического лечения эпизодической и хронической мигрени. Кроме того, эти разработки разрушают существующее дихотомическое разделение между «острым» (симптоматическим) и профилактическим лечением, поскольку некоторые из этих новых соединений нацелены на нейробиологические основы мигрени, общие для обеих стратегий [43]. А самым привлекательным является таргетный подход – нацеленность на специфические нейробиологические мишени, роль которых неоспорима в патофизиологических механизмах мигрени. С точки зрения изученности, лидирующей является стратегия, направленная на нейробиологию CGRP [43].

CGRP был впервые идентифицирован в 1982 г. [44], и с тех пор многочисленные исследования продемонстрировали его ключевую роль в патофизиологии мигрени [44]. CGRP широко экспрессируется по всей центральной и периферической нервной системе, в том числе в ТВС [45]. Он продуцируется в периферических сенсорных нейронах и многих других сайтах по всей ЦНС. CGRP генерируется путем расщепления пропептидного предшественника и упаковывается в везикулы с плотным ядром для транспорта к терминалям аксонов и другим сайтам высвобождения внутри нейрона [46]. При стимуляции нервов, продуцирующих CGRP, его высвобождение из везикул происходит посредством кальций-зависимого экзоцитоза. CGRP также может стимулироваться капсаицином, что часто используется в экспериментальных исследованиях. Пресинаптические рецепторы, расположенные в тригеминальных нейронах, регулируют высвобождение CGRP.

Пресинаптические рецепторы серотонина 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} ингибируют высвобождение CGRP и поэтому служат мишенями для действия триптанов [47]. Третий подтип пресинаптического рецептора серотонина, 5-HT_{1F}, был идентифицирован позже и также рассматривается как мишень для возможного воздействия [48]. Активация этого типа рецепторов подавляет высвобождение CGRP из тройничного нерва. Эффективность ласмидитана, агониста 5-HT_{1F}, в симптоматическом лечении приступов мигрени была показана в клиническом исследовании [49].

Рецептор CGRP представляет собой комплекс из нескольких белков, центральное место в котором занимает рецептор, подобный кальцитониновому рецептору (calcitonin receptor-like receptor, CLR). Чтобы создать функциональный мембранный рецептор со специфическим сродством к CGRP, CLR должен образовать гетеродимер с белком, модифицирующим активность рецептора 1 (receptor activity modifying protein 1, RAMP1) [46]. RAMP1 – это трансмембранные белки, которые изменяют фармакологию, функциональную активность клеток специфических рецепторов, связанных с G-белком. Лиганд-связывающий домен рецептора CGRP расположен на границе между RAMP1 и CLR, и поэтому коэкспрессия CLR и RAMP1 необходима для ответа клетки на CGRP [46]. CLR связан с G-белком, содержащим субъединицу G α s, которая активирует аденилатциклазу и зависимые от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) сигнальные пути. Рецептор-опосредованное увеличение внутриклеточного цАМФ активирует протеинкиназу A, что приводит к фосфорилированию множества субстанций, включая чувствительные к калиевым каналам АТФ (КАТР), киназы, связанные с внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinase, ERK), и факторы транскрипции, такие как цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок (CRE-binding protein, CREB). При активации CGRP в гладких мышцах церебральных сосудов повышение уровня цАМФ приводит к сосудистой релаксации и расширению кровеносных сосудов [46].

В 1985 г. при обнаружении CGRP в тригеминоvascularной системе было высказано предположение, что этот пептид может играть важную роль в патофизиологии мигрени [50], особенно в связи с его выраженными сосудорасширяющими эффектами в мозговых артериях, что соответствовало ассоциации церебральной вазодилатации с мигренью. Примечательно, что самые высокие уровни пептида наблюдались у молодых людей (в возрасте 20–40 лет) и отмечалось их снижение к возрасту 60 лет, что согласуется с возрастной динамикой приступов головной боли, наблюдаемой при мигрени [45].

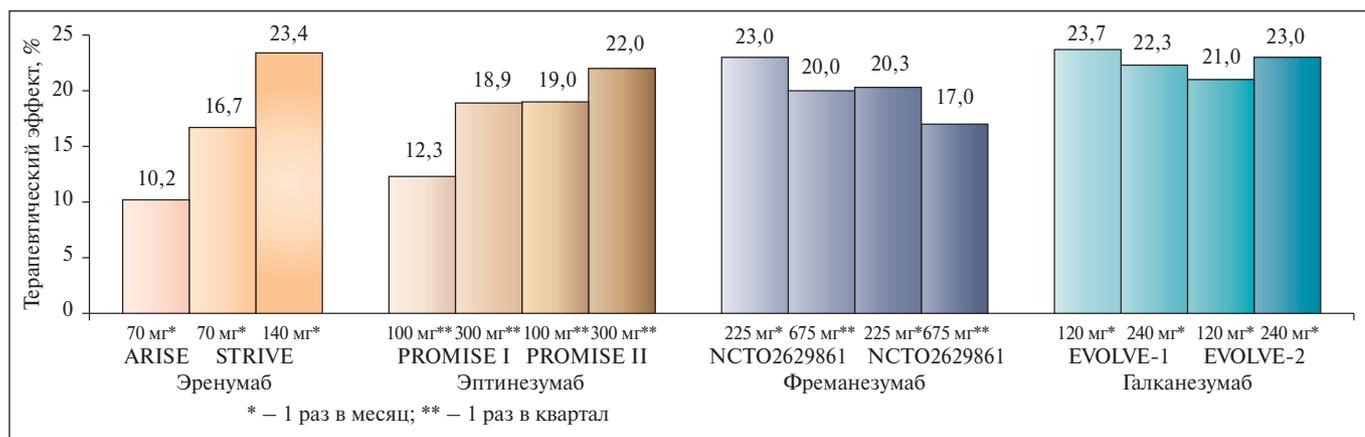
В 1990 г. P.L. Goadsby и соавт. провели оригинальное исследование уровней основных нейропептидов, идентифицированных в ТВС [51]. В образцах крови, взятых из наружной яремной вены пациентов с мигренью во время фазы головной боли, уровни CGRP были значительно повышены, тогда как уровни других нейропептидов существенно не менялись. Впоследствии повышение уровня CGRP было выявлено в образцах плазмы, слюны и спинномозговой жидкости [45]. Связь высвобождения CGRP с головной болью при мигрени предполагала возможность использования CGRP в качестве диагностического биомаркера, однако нестабильность и короткое время полужизни пептида резко ограничивали надежность его измерения. В отличие от четких резуль-

татов повышения CGRP в крови наружной яремной вены, не было обнаружено изменений его уровня в одновременно взятых образцах периферической крови [45]. В выполненных позднее клинических исследованиях был показан воспроизводимый эффект индуцирования головной боли мигренозного характера при внутривенном введении экзогенного CGRP пациентам с мигренью при одновременном отсутствии индуцирования мигренозной головной боли у здоровых лиц контрольной группы. У 57–75% больных убедительно продемонстрирована важная причинная роль этого пептида в симптомообразовании мигрени [52].

Эффекты CGRP могут быть связаны как с периферическим, так и с центральным действием при мигрени. CGRP – это нейропептид, состоящий из 37 аминокислот и имеющий две изоформы (α и β), который задействован в патофизиологии мигрени и других типов головной боли. CGRP может способствовать патофизиологическим процессам при мигрени, включая вазодилатацию, нейрогенное воспаление и экстравазацию белка плазмы крови в сосудах твердой мозговой оболочки [53]. Воспалительный каскад может быть вызван воздействием CGRP не только на тучные клетки твердой мозговой оболочки и клетки сателлитной глии в ТГ, которые содержат рецепторы CGRP. В контексте центральных эффектов CGRP примечательными являются факты его участия в начальной фазе гиперемии во время РКД, поскольку антагонисты рецепторов CGRP блокируют транзиторную дилатацию пиальной артерии [53]. Кроме того, в экспериментальных условиях показана возможность индуцирования ауры путем периферической инъекции CGRP [52], что свидетельствует в пользу участия CGRP в реализации эффектов РКД на головную боль при мигрени.

В настоящее время проводятся клинические исследования, доказывающие, что подавление активности CGRP может эффективно предотвращать или лечить приступ мигрени [43]. В современных клинических исследованиях существует три отдельных класса изучаемых соединений, которые непосредственно нацелены на нейробиологию CGRP. Это небольшие молекулы, которые блокируют активность CGRP на его рецепторе (гепанты), моноклональные антитела (mAT) против лиганда CGRP или против рецептора CGRP [43].

Первый антагонист рецепторов, блокирующий рецептор CGRP, – олсегепант (BIBN4096) – продемонстрировал хорошую эффективность в исследовании фазы II: 66% пациентов отметили облегчение головной боли через 2 ч после введения, по сравнению с 27% в группе плацебо (ПЛ) [54]. Однако внутривенное введение препарата ограничивало возможность использования его в клинической практике. Пероральный препарат телкагепант прошел два исследования III фазы с положительными результатами, однако зарегистрированные токсические печеночные эффекты послужили основанием для отказа от дальнейших исследований. Несколько других низкомолекулярных антагонистов рецепторов CGRP, которые получили название «гепанты», прошли клинические испытания, но до недавнего времени ни один из них не был выведен на рынок. Завершена III фаза клинических исследований уброгепанта (NCT02867709), где были продемонстрированы его эффективность и переносимость в лечении приступов мигрени. Римегепант (NCT03461757) к настоящему времени находится в III фазе клинических испытаний для симптоматического лечения мигрени, в то вре-



Эффективность мАТ в профилактическом лечении мигрени [58]. Терапевтическая эффективность определяется как разница между процентом пациентов-респондеров в активной группе и группе ПЛ

мя как атогепант (NCT02848326) находится в фазе II/III клинических испытаний в качестве препарата для профилактики эпизодической мигрени [54].

Альтернативный подход к блокаде CGRP заключается в использовании качественно нового направления — гибридной технологии. Гибридная клетка — это клетка, образовавшаяся при слиянии двух или большего числа соматических клеток, в результате которого происходит обобществление клеточных мембран, цитоплазмы и, главное, хромосомных аппаратов — носителей генетической программы жизнедеятельности клеток. Полученная таким образом гибридная клетка наследует и объединяет в себе свойства обеих родительских клеток, в том числе способность к делению и специфическому биосинтезу. Когда в качестве одного из партнеров для гибридизации стали использовать иммунокомпетентные клетки, т. е. лимфоциты, а к качеству второго — бесконечно пролиферирующие опухольные клетки, как бы «увечковечивающие» продуктивную деятельность лимфоцитов, это привело к созданию гибридом, секретирующих мАТ.

Настоящим прорывом в области использования мАТ в неврологии являются регистрационные исследования четырех препаратов, главной мишенью которых является CGRP или его рецептор для профилактического лечения мигрени [55]. Использование мАТ к CGRP представляет собой совершенно иную парадигму в лечении головной боли. Впервые в клиническую практику приходит новый класс препаратов, специально созданный для профилактики первичной головной боли. Все фармакологические средства, которые использовались в превентивном лечении мигрени, исходно имели другое назначение, а в профилактическом лечении мигрени они применялись off-label. Поэтому, за единственным исключением, даже в официальных показаниях «профилактика мигрени» у этих препаратов не значится. При этом важно отметить, что мАТ к CGRP, в отличие от мАТ, используемых, в частности, при рассеянном склерозе, не влияют на иммунную систему, не обладают токсичностью и, вероятно, являются безопасными и хорошо переносимыми [56].

Терапия мАТ имеет несколько важных преимуществ перед лечением с использованием традиционных небольших молекул. Строгая таргетная специфичность («блоки-

ровка ключом»), длительный период полураспада, низкий риск взаимодействия лекарственных средств и ограниченный потенциал токсичности делают мАТ привлекательными терапевтическими агентами [57]. Из-за большого размера и гидрофильности мАТ вводят парентерально, что также может быть предпочтительным, учитывая возможность развития гастропареза во время или между приступами мигрени. Наконец, режим дозирования мАТ с частотой инъекций ежемесячно или даже ежеквартально, по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата, скорее всего, повысит приверженность пациентов лечению [56].

В настоящее время прошли клинические исследования и введены в клиническую практику четыре представителя мАТ к CGRP: эренумаб (AMG-334), фреманезумаб (TEV-48125), галканезумаб (LY2951742) и эптинезумаб (ALD403). Действие трех из них (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) направлено на лиганд, а одного (эренумаб) — на рецептор CGRP. Все клинические исследования четырех представителей мАТ продемонстрировали сходную эффективность и хорошую переносимость (см. рисунок). Доля пациентов со снижением количества дней с мигренью более чем на 50% варьировала от 47,7 до 62% [58].

Фреманезумаб является полностью гуманизированным мАТ (IgG2 Δ a), которое эффективно и избирательно связывается с обеими изоформами CGRP, чтобы предотвратить их взаимодействие с рецептором CGRP [59]. Фреманезумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для профилактического лечения мигрени. В феврале 2020 г. фреманезумаб (Аджови) был зарегистрирован в России¹. Препарат вводится в виде подкожных инъекций один раз в месяц в дозе 225 мг или один раз в 3 мес в дозе 675 мг. T_{max} составляет 5–7 сут, а период полувыведения препарата из плазмы крови — 31 день. Такие особенности фармакокинетики обеспечивают раннее проявление клинического эффекта (достоверное отличие от ПЛ достигается

¹Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Аджови (фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020.

ся в течение первой недели лечения) и длительность терапевтического воздействия [59]. Эффективность фреманезумаба в предупреждении развития приступов эпизодической или хронической мигрени оценивалась в многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (программа HALO) [60, 61].

При хронической мигрени доля пациентов с более чем 50% снижением числа дней с головной болью составила 41% при введении препарата один раз в месяц и 38% при введении препарата один раз в 3 мес (18% в группе ПЛ; $p < 0,001$) [60]. Наиболее распространенным побочным эффектом была боль в месте инъекции. Аналогичные результаты были получены в клиническом исследовании пациентов с эпизодической мигренью, получавших ежемесячные инъекции фреманезумаба в дозе 225 мг или ежеквартальные инъекции в дозе 675 мг [61]. Доля пациентов с более чем 50% уменьшением числа дней с мигренозной головной болью составила 47,7 и 44,4% при ежемесячном и ежеквартальном введении соответственно (27,9% в группе ПЛ; $p < 0,001$) [61]. Кроме того, последующий анализ показал, что фреманезумаб эффективен и безопасен при использовании в качестве дополнительного лечения для пациентов с мигренью, которые уже принимают стабильные дозы других профилактических средств [62].

Заключение

Мигрень — нейрогенное, генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные уровни центральной и периферической нервной системы. Сложные закономерности последовательной активации определенных стволовых, таламических, гипотала-

мических и кортикальных структур обуславливают характерные смены фаз течения мигрени. Выявление ключевой роли нейропептидов, прежде всего CGRP, способствовало развитию новых классов препаратов для таргетной терапии, в основе которой лежат новые фундаментальные и клинические исследования.

Разработка МАТ к CGRP является одним из самых знаменательных достижений в области мигрени. Результаты II и III фаз клинических исследований демонстрируют их высокую эффективность в профилактическом лечении мигрени и одновременно благоприятный профиль переносимости. Существенным отличием МАТ являются удобные схемы лечения в виде однократных парентеральных введений с интервалом в 4 или 12 нед. Простота использования и отсутствие системных побочных эффектов являются важными аспектами, повышающими приверженность пациентов профилактическому лечению. Все доступные в настоящее время пероральные профилактические препараты требуют длительного (не менее 2–3 мес) применения в оптимальной дозе для оценки их эффективности. При лечении МАТ эффекты проявляются у большинства пациентов уже через неделю, что демонстрируется достоверными отличиями от ПЛ по ключевым параметрам эффективности; у некоторых пациентов было отмечено более позднее начало эффекта [58]. Все эти факторы, несомненно, указывают на большой терапевтический потенциал МАТ, учитывая также возможность их применения при эпизодической и хронической мигрени, абузусной головной боли, у пациентов, резистентных к профилактическому лечению, т. е. у самого широкого круга больных мигренью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; Advisory Group AMPP. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
3. Eadie MJ. A history of migraine. In: Borsook D, May A, Goadsby PJ, Hargreaves R, eds. *The Migraine Brain*. New York: Oxford University Press; 2012. P. 3–16.
4. Willis T, Pordage S. Two Discourses Concerning the Soul of Brutes, which Is that of the Vital and Sensitive of Man: The First Is Physiological, Shewing the Nature, Parts, Powers, And Affections Of The Same; And The Other Is Pathological, Which Unfolds the Diseases Which Affect It and Its Primary Seat, to Wit, the Brain and Nervous Stock, and Treats of Their Cures: With Copper Cuts. London: Dring, Harper and Leigh; 1683.
5. Liveing E. On Megrim, Sick-Headache, and Some Allied Disorders. A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms. London: Arts & Boeve Nijmegen; 1873.
6. Wolff HG. Headache and other head pains, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1963.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
8. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0
9. Akerman S, Holland P, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Rev Neurosci*. 2011;12:570–84. doi: 10.1038/nrn3057
10. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012;8:89–99. doi: 10.3988/jcn.2012.8.2.89
11. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:235–9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836085f4
12. Coppola G, Pierelli F, Schoonen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*. 2007;27:1427–39. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x
13. Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, et al. From migraine genes to mechanisms. *Pain*. 2015;156 Suppl 1:S64–74. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460346.00213.16
14. Van Oosterhout W, van Someren E, Schoonman GG, et al. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia*. 2017. doi: 10.1177/0333102417698953
15. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35:6619–29. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
16. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137:232–41. doi: 10.1093/brain/awt320

17. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, et al. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4):e95508. doi: 10.1371/journal.pone.0095508
18. Dodick DW. Phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*. 2018;58:4-16. doi: 10.1111/head.13300
19. Wei X, Yan J, Tillu D, et al. Meningeal nor-epinephrine produces headache behaviors in rats via actions both on dural afferents and fibroblasts. *Cephalalgia*. 2015;35:1054-64. doi: 10.1177/0333102414566861
20. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139:1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097
21. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32:803-12. doi: 10.1177/0333102412453952
22. Viana M, Linde M, Sances G, et al. Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. 2016;36:413-21. doi: 10.1177/0333102415593089
23. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1941;46:331-9. doi: 10.1001/arch-neurpsyc.1941.02280200137007
24. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359
25. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9:344-52. doi: 10.1002/ana.410090406
26. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:4687-92.
27. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183717
28. Charles A, Hansen JM. Migraine aura: New ideas about cause, classification, and clinical significance. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:255-60. doi: 10.1097/WCO.000000000000193
29. Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010 Jun 30;30(26):8807-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010
30. Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS. Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. *Cephalalgia*. 2008;28:640-52. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01572.x
31. Goadsby PJ. Parallel concept of migraine pathogenesis. *Ann Neurol*. 2002;51:140. doi: 10.1002/ana.10025
32. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Curr*. 2005;2:42-8. doi: 10.1111/j.1743-5013.2005.20201.x
33. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: Implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2011;31:14204-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011
34. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011;60:82-9. doi: 10.2302/kjm.60.82
35. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44-S53. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021
36. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010;13(2):239-45. doi: 10.1038/nn.2475
37. Magis D, Lisicki M, Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Curr Opin Neurol*. 2016;29:320-30. doi: 10.1097/WCO.0000000000000335
38. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14:81-91. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70193-0
39. Кондратьева НС, Анучина АА, Кокаева ЗГ и др. Генетика мигрени (обзор). Медицинская генетика. 2016;(1):3-12. [Kondrat'eva NS, Anuchina AA, Kokaeva ZG, et al. Genetics of migraine (review). *Meditsinskaya genetika*. 2016;(1):3-12 (In Russ.)].
40. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41:166-72. doi: 10.1002/ana.410410207
41. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Russell MB. Is the genetic liability in multifactorial disorders higher in concordant than discordant monozygotic twin pairs? A population-based family twin study of migraine without aura. *Eur J Neurol*. 2001;8:231-35. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00188.x
42. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999;45:242-6. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<242::AID-ANA15>3.0.CO;2-1
43. Goadsby PJ. Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: migraine treatments for migraine patients. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2571-7. doi: 10.1093/brain/aww236
44. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982;298:240-4. doi: 10.1038/298240a0
45. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache*. 2015;55:1249-55. doi: 10.1111/head.12656
46. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1
47. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci*. 1999;19:3423-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999
48. Villalon CM, van den Brink AM. The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17:928-38. doi: 10.2174/1389557516666160728121050
49. Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Exp Opin Pharmacother*. 2017;18:1409-15. doi: 10.1080/14656566.2017.1361406
50. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56. doi: 10.1002/ana.410330109
51. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7. doi: 10.1002/ana.410280213
52. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30:1179-86. doi: 10.1177/0333102410368444
53. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011 Nov 29;13:e36. doi: 10.1017/S1462399411002067
54. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*. 2018 Jun;78(9):913-28. doi: 10.1007/s40265-018-0923-5
55. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47. doi: 10.1111/head.13305
56. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialists need to know. *Headache*. 2015;55(8):1171-82. doi: 10.1111/head.12642

57. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-38. doi: 10.1038/nrd3003
58. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain.* 2019 Apr 17;20(1):37. doi: 10.1186/s10194-019-0974-3
59. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: results of the phase 1 program. *Cephalgia.* 2014;34:483-92. doi: 10.1177/0333102413517775
60. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
61. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
62. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache.* 2017;57:1375-84. doi: 10.1111/head.13156

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 7.07.2020/27.07.2020/1.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья публикуется при поддержке ООО «Тева». Авторы не получали финансовое вознаграждение за подготовку статьи. 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.

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

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Teva. The authors have not received any funding for the preparation of the article. 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.

Кацарова З. <https://orcid.org/0000-0002-9932-1159>

Уважаемые читатели!

Приводим правильную формулировку дисклеймера к статье:

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

Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai.

Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.