

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (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. Mendeleevich, 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. Romasenko, MD (Moscow)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

B.A. Volei, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

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

Scopus

2020, том 12, №

6

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(6):1–150.

Подписано в печать 10.12.2020.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

ЛЕКЦИЯ

Медведев В.Э., Доготарь О.А.
COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Иващенко Д.В., Осипов А.С., Назарова Е.В., Овчинникова М.А., Буромская Н.И.,
 Смирнов В.В., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Файнштейн Т.А., Шаговенко Е.Н., Акмалова К.А.,
 Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.*
**Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом
 в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6** 11

Пожидаев К.А., Парфенов В.А.
**Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью
 и признаками лейкоэнцефалопатии на фоне профилактической терапии** 19

*Огенерубов Д.В., Терещенко А.С., Самко А.Н., Арутюнян Г.К., Сивакова О.А.,
 Певзнер Д.В., Makeев М.И., Балахонова Т.В., Белопасова А.В.,
 Максимова М.Ю., Чуприна С.Е., Ходякова Е.П., Кулеш А.А.,
 Мехряков С.А., Щекочихин Д.Ю., Богданова А.А., Меркулов Е.В.*
**Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна:
 первые результаты российского многоцентрового исследования.** 26

Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В.
Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта 33

Миллюхина И.В., Хоменко Ю.Г., Грачева Е.В., Катаева Г.В., Громова Е.А.
**Церебральный метаболизм глюкозы и когнитивные нарушения при дрожательной
 и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона** 42

Филин А.А., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Власов П.Н.
Применение перампанаела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон 49

Жилыева Т.В., Акимова Е.В., Благодирова А.С., Мазо Г.Э.
**Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития
 экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков** 54

Коваленко А.П., Синельников К.А., Шамигулов В.Д., Ахмедов Н.Н., Шамина Е.М.
**Картирование моторных точек мышц конечностей для таргетного введения ботулинического токсина
 при лечении фокальной и сегментарной спастичности** 61

Широков В.А., Потатурко А.В., Терехов Н.Л.
Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении люмбагоишиалгии 71

Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Олейник А.А., Щетинина А.М.
**Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения.
 Прогресс в исследованиях и отставание в практике** 77

ОБЗОРЫ

Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А.
Современные представления о механизмах формирования и стратегиях лечения миофасциального болевого синдрома 83

Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.А.
Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO 90

Головачева В.А.
Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике 96

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Менделевич Е.Г.
**Нормотензивная гидроцефалия и церебральная амилоидная ангиопатия:
 комбинация заболеваний или единство патогенеза?** 104

Котов С.В., Исакова Е.В., Егорова Ю.В.
Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации 110

Лукина Л.В., Михайлов В.А., Ананьева Н.И., Мазо Г.Э., Ситник Л.И., Касьянов Е.Д.
Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы 117

Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Высокова В.О.
Применение акатинола мемантина для лечения корсаковского синдрома: клинический случай 124

Зубрицкая Е.М., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Гуревич В.А.
**Компьютерная когнитивная стимуляция в процессе восстановления посттравматических когнитивных нарушений:
 клиническое наблюдение** 131

Дороженок И.Ю.
**Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19
 (разборы клинических случаев)** 137

Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н., Столярова А.Е.
Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай 144

LECTURE

Medvedev V.E., Dogotar O.A.
COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions 4

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Ivashchenko D.V., Osipov A.S., Nazarova E.V., Ovchinnikova M.A., Buromskaya N.I., Smirnov V.V., Shimanov P.V., Deitch R.V., Fainshtein T.A., Shagovenko E.N., Akmalova K.A., Kachanova A.A., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A.
Efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode in relation to the activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes 11

Pozhidaev K.A., Parfenov V.A.
Cognitive and emotional impairment in patients with migraine and signs of leukoencephalopathy during preventive therapy 19

Ognerubov D.V., Tereshchenko A.S., Samko A.N., Arutyunyan G.K., Sivakova O.A., Pevzner D.V., Makeev M.I., Balakhonova T.V., Belopasova A.V., Maksimova M.Yu., Chuprina S.E., Khodyakova E.P., Kulesh A.A., Mekhryakov S.A., Shchekochikhin D.Yu., Bogdanova A.A., Merkulov E.V.
Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study 26

Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyenin K.V.
Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke 33

Miliukhina I.V., Khomenko Yu.G., Gracheva E.V., Kataeva G.V., Gromova E.A.
Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment in tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of Parkinson's disease 42

Filin A.A., Tardov M.V., Kunelskaya N.L., Vlasov P.N.
The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep 49

Zhilyaeva T.V., Akimova E.V., Blagonravova A.S., Mazo G.E.
The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics 54

Kovalenko A.P., Sinelnikov K.A., Shamigulov V.D., Akhmedov N.N., Shamina E.M.
Mapping the limb muscle motor points for targeted administration of botulinum toxin in the treatment of focal and segmental spasticity 61

Shirokov V.A., Potaturko A.V., Terekhov N.L.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B-group vitamins in the treatment of lumbar ischialgia 71

Ivanova N.E., Odintsova G.V., Oleinik A.A., Shchetinina A.M.
Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes and obstetric complications. Progress in studies and lag in practice 77

REVIEWS

Tabeeva G.R., Kiryanova E.A.
Contemporary views of the mechanisms for development of myofascial pain syndrome and its treatment strategies 83

Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.A.
A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines 90

Golovacheva V.A.
Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice 96

CLINICAL OBSERVATIONS

Mendelevich E.G.
Normal pressure hydrocephalus and cerebral amyloid angiopathy: a set of diseases or the unity of pathogenesis? 104

Kotov S.V., Isakova E.V., Egorova Yu.V.
Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation 110

Lukina L.V., Mikhailov V.A., Ananyeva N.I., Mazo G.E., Sitnik L.I., Kasyanov E.D.
A case of fixation amnesia in Langerhans cell histiocytosis involving the central nervous system 117

Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Vysokova V.O.
Use of akatinol memantine for the treatment of Korsakoff's syndrome: a clinical case 124

Zubritskaya E.M., Prokopenko S.V., Mozheyko E.Yu., Gurevich V.A.
Computer-based cognitive stimulation for posttraumatic cognitive impairment: a clinical case 131

Dorozhenok I.Yu.
Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases) 137

Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Krenkel G.L., Efremova E.N., Stolyarova A.E.
Atypical depression in bipolar affective disorder: a clinical case study 144

COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы

Медведев В.Э.¹, Доготарь О.А.²

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

²Аккредитационно-симуляционный центр Медицинского института ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2

В условиях пандемии COVID-19 и быстрого изменения эпидемиологической обстановки, введения карантинных мер создаются условия для резкого ухудшения психического здоровья широкого круга лиц. Появились специфические стрессоры, оказывающие негативное влияние на психическое здоровье; выделились группы населения, более уязвимые в отношении психологического стресса, развития патологических психологических защитных реакций; резко возросло число случаев гетерогенных психических расстройств (депрессивных, тревожных, посттравматического стрессового расстройства и др.) у населения и медицинских работников в очагах заражения. Манифестация или обострение психических заболеваний в свою очередь способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом.

Практической проблемой является подбор эффективных психофармакологических средств для купирования и лечения психических расстройств с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

Ключевые слова: психические расстройства; психическое здоровье; COVID-19; пандемия.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Доготарь ОА. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10

COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions

Medvedev V.E.¹, Dogotar O.A.²

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Accreditation and Simulation

Training Center, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹21, Miklukho-Maklai St., Build. 3, Moscow 117198, Russia; ²10/2, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

Under the conditions of the COVID-19 pandemic, a rapid change in the epidemiological situation, and introduced quarantine measures, there are conditions for a sharp deterioration in the mental health of a wide range of people. There are specific stressors that negatively affect mental health; there are population groups that are more vulnerable to psychological stress and the development of pathological psychological defense reactions; there is a sharp rise in the number of cases of heterogeneous mental disorders (depression, anxiety, post-traumatic stress disorders, etc.) among the population and healthcare workers in the foci of infection. The manifestation or exacerbation of mental illness in turn contributes to the spread of viral infection and is associated with a more frequent development of somatic complications and a poor prognosis.

The practical problem is to choose effective psychopharmacological agents for the relief and treatment of mental disorders, by taking into account the need to combine the agents with antiviral drugs in somatically weakened COVID-19 patients.

Keywords: mental disorders; mental health; COVID-19; pandemic.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE, Dogotar OA. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-4-10

Стрессоры и группы риска

Первые результаты наблюдений за пациентами с психическими расстройствами в условиях пандемии указывают на то, что риск заражения COVID-19 создал серьезную угрозу для психического здоровья.

В ходе развития пандемии и ответных мер по ее преодолению возникли специфические стрессоры, оказываю-

щие негативное влияние на психическое здоровье населения. К таким стрессорам относятся [1–3]:

- 1) беспрецедентная потенциально угрожающая жизни ситуация с неопределенной продолжительностью;
- 2) высокий риск заболеть самому и ухаживающим лицам/членам семьи; ограниченный доступ к медицинским услугам и уходу в связи с соматическим или психическим заболеванием;

- 3) неспецифические симптомы инфекции (например, повышение температуры), неопределенный инкубационный период и возможная бессимптомная передача; недостаточное понимание путей передачи SARS-CoV-2;
- 4) широкомасштабные карантинные меры, основным компонентом которых является вынужденная самоизоляция;
- 5) неустойчивый информационный фон с переизбытком противоречивой информации;
- 6) множественные сообщения о нехватке медицинских средств защиты;
- 7) неопределенность, связанная с влиянием коронавирусной инфекции на экономическую ситуацию в целом и на семейный/личный бюджет в частности.

При этом некоторые группы населения оказываются более уязвимыми к психологическому стрессу, ассоциированному с данным вирусным заболеванием. Первые результаты международных исследований позволили выделить группы риска развития или обострения психических расстройств, обусловленных различными факторами влияния пандемии [4, 5]: а) пациенты (особенно пожилые) с ранее диагностированными психическими заболеваниями, не болевшие COVID-19; б) ранее психически здоровые люди, заболевшие COVID-19; в) родственники, коллеги, соседи или вынужденно ухаживающие за заболевшими COVID-19 лица; г) врачи, медицинские сестры, работающие с больными COVID-19.

В России, по данным М.Ю. Сорокина и соавт. (2020), которые провели анкетирование 688 людей, помимо традиционных групп населения, считающихся уязвимыми в отношении тревожных реакций (страдающих аффективными и соматическими заболеваниями), гораздо более широкие слои населения демонстрируют различные преобладающие типы опасений, связанных с COVID-19 [6]. Так, женщины чаще мужчин обеспокоены отсутствием в продаже индивидуальных средств защиты, а также опасаются за собственную жизнь. Более склонны опасаться изоляции холостые и незамужние участники исследования, безработные и трудоустроенные в государственных учреждениях. Существенно реже сюжет тревожных опасений по поводу риска изоляции встречается среди респондентов, имеющих высшее образование или ученую степень, а также лиц старше 31 года. Для категории участников опроса старше 60 лет характерна большая склонность опасаться материальных трудностей, возможных на фоне развития пандемии [6].

Психические расстройства

Среди патопсихологических защитных реакций, развивающихся в России у уже заболевших коронавирусом, И.Н. Агамамедова и соавт. (2020) выделяют в качестве альтернатив «отрицание» факта заболевания; «агрессию» с гневливостью, чувством внутреннего напряжения, конфликтностью и неприятием вынужденной изоляции с поиском виноватых; «избегание» с сокращением контактов с окружающими, быстрым истощением психических процессов, безразличием к своей судьбе, отказом от медицинской помощи, а также «подозрительность» в отношении окружающих с убежденностью в том, что заболевание воз-

никло вследствие умышленного заражения в больнице другими пациентами или медицинскими работниками при оказании помощи, что результаты анализов искажены, неточны, правда скрывается, а требования по соблюдению изоляции необоснованны [7].

В недавно опубликованных работах [3, 8, 9] описаны начальные психопатологические проявления дистресса, вызванного COVID-19, – симптомы тревоги: повышенная возбудимость или нервозность с предчувствием надвигающейся опасности; раздражительность и гневливость; бессонница и ночные кошмары; гетеротематические страхи: заболеть и умереть, вынужденно соблюдать карантин (отсутствие связи с субъективно значимыми контактными лицами), потерять близких людей из-за эпидемии и невозможности их защитить, пользоваться медицинскими услугами из-за возможности заразиться, утратить средства к существованию; переедание. В США, по данным Американской психиатрической ассоциации (The American Psychological Association, APA), почти у половины опрошенных испытываемая тревога достигает серьезного уровня, при этом 40% опасаются, что они сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть [10, 11].

Помимо симптомов тревоги, в условиях пандемии отмечены рост числа и выраженности признаков депрессии (плаксивость, снижение настроения; чувство беспомощности, скуки, одиночества и подавленности из-за изоляции, изменения своих привычек и образа жизни; чувство вины и стыда из-за того, что «выжили», «заразили других» или «не смогли помочь другим»; растерянность, эмоциональное оцепенение или деморализация из-за потери некоторых предпочитаемых видов деятельности как на работе, так и в свободное время, включая спортивные мероприятия и физическую активность; социальная или коммуникативная замкнутость), когнитивных расстройств (дезориентация – в месте, времени, собственной личности; ступор или психомоторное возбуждение; неспособность понять причины ограничений, связанных с правилами гигиены, и способов их осуществления, в том числе положения, ограничивающие поездки и мероприятия на свежем воздухе), а также нарушений поведения (самоповреждения и/или агрессивное поведение по отношению к объектам или к другим людям) [3, 8, 9].

Согласно результатам пилотных популяционных исследований, пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 спровоцировала увеличение числа клинически завершенных форм психических расстройств [12, 13], которые в свою очередь могут являться предикторами снижения иммунитета и повышения вероятности неблагоприятного течения вирусной инфекции в случае заражения [14, 15]. Этому способствует и то, что у пациентов с психическими заболеваниями и расстройствами соматические недуги (метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистая и легочная патология [16, 17]), являющиеся факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, встречаются в 2,5 раза чаще, чем у населения в целом [18–22]. Все это делает таких больных более склонными к развитию осложнений, ухудшает прогноз любого соматического заболевания и увеличивает вероятность госпитализации. Возможными причинами этого у пациентов с психическими расстройствами являются когнитивные нарушения, стигмати-

зация, снижение инстинкта самосохранения, недостаточная критичность, плохая комплаентность, сопровождающаяся нарушениями режима самоизоляции и несоблюдением санитарных правил [13].

Наиболее часто, по данным литературы и нашим собственным клиническим наблюдениям, среди населения стран с высоким уровнем распространения вирусной инфекции отмечается увеличение числа случаев постановки следующих диагнозов (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра): острая реакция на стресс (в том числе психотическая), депрессивный эпизод (ДЭ), тревожные расстройства, включая тревожно-фобическое (ТФР; нозофобии), паническое (ПР), смешанное тревожное и депрессивное (ТДР), соматоформное, обсессивно-компульсивное (навязчивые размышления и представления, отражающие текущие противоэпидемические мероприятия) и посттравматическое стрессовое (ПТСР) расстройства [23]. У пациентов с диагностированным COVID-19, помимо прочего, отмечается повышение риска суицида. В условиях пандемии повышению риска самоубийства способствуют утрата работы, финансовые трудности, вынужденная самоизоляция, ограничение социальной активности, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем, бессонница, нагнетаемая тревожная информация [12, 24–26].

Онлайн-скрининг по валидированным шкалам и опросникам среди более чем 18 тыс. человек в Италии, находящихся на карантине в течение 3–4 нед, в период эпидемического пика COVID-19 (26 марта – 5 апреля 2020 г.), свидетельствует, что клинически значимые симптомы расстройства адаптации наблюдались у 21,8% опрошенных, тревоги – у 20,8%, депрессии – у 17,3% и бессонницы – у 7,3% [19].

На этом фоне число выписанных рецептов на анксиолитические препараты в США только за один месяц (с 15 февраля по 15 марта 2020 г.) выросло в стране на 34,1%, а назначение антидепрессантов и снотворных средств увеличилось на 18,6 и 14,8% соответственно [27].

Симптомы ПТСР (чувство одиночества, социальной отгороженности и отчуждения, разочарования и бесперспективности, ожидание угрозы, оживление негативных переживаний из прошлой жизни – флешбеки; яркие образные представления о собственном заражении коронавирусной инфекцией, ночные кошмары, бессонница, раздражительность и вспышки гнева, домашнее насилие, поведение избегания, иррациональные поступки, включая покупку оружия и военной амуниции, импульсивные решения бежать из находящихся на карантине населенных пунктов) отмечает каждый десятый человек, находящийся в очаге эпидемии в США [28, 29]. В Италии о симптомах ПТСР сообщают 37% респондентов [30]. Все симптомы чаще встречаются у женщин и отрицательно коррелируют с возрастом.

Близкие результаты фиксируются в КНР: симптомы выраженной тревоги отмечены у 30%, депрессии – у 17% населения [31], а травматические стрессовые симптомы – у 35%; эту симптоматику также чаще наблюдали у женщин и у лиц молодого возраста [32].

Еще более высокие показатели выявляемости симптомов психопатологических расстройств обнаруживаются в популяции медицинских работников в очагах заражения. Так, опрос 1257 сотрудников больниц Уханя обнаруживает

наличие серьезного дистресса у 71,5%, ДЭ – у 50,4%, ТФР – у 44,6% опрошенных [9], а опрос 1379 врачей и медсестер в Италии с применением специальных скрининговых шкал подтверждает, что симптомы ПТСР присутствуют у 49,4% опрошенных, ДЭ – у 24,7%, ТФР – у 19,8% [33]. При этом наиболее тяжелая симптоматика и проявления ПТСР наблюдаются у медиков, непосредственно работающих с зараженными COVID-19, и/или у коллег тех, кто заразился инфекцией.

Таким образом, с учетом поправок на среднюю распространенность психических расстройств, приведенные цифры свидетельствуют о значительном негативном воздействии пандемии на психическое здоровье, которое затрагивает почти треть населения и до половины медицинских работников в очагах заражения.

Вопросы организации помощи

В связи с вышеизложенным в сложившейся ситуации все категории психически больных как в амбулаторной практике, так и в стационаре нуждаются в более пристальном внимании со стороны лечащих врачей, включая проведение санитарно-просветительной и психообразовательной работы с разъяснением необходимости соблюдать режим самоизоляции и профилактические санитарно-гигиенические меры, а также с противодействием негативному психологическому давлению средств массовой информации, включая панические настроения и дезинформационные материалы по актуальной ситуации с коронавирусной инфекцией и непроверенным методам ее лечения. Все пациенты должны получать объективную информацию в доступной для понимания форме с учетом их возраста и тяжести состояния.

Одной из причин резкого роста числа клинических случаев психических расстройств стало вынужденное ограничение доступа к квалифицированной психиатрической помощи. В этих условиях единственным выходом авторам [34, 35] видится срочное налаживание в психиатрических службах телемедицины (телепсихиатрии) и дистанционного видеобщения с пациентом. Уже накоплен первый положительный опыт ее применения и даже проведения когнитивно-поведенческой психотерапии для лечения депрессии и тревожных расстройств во время эпидемии COVID-19 в Китае, Южной Корее и США [36–41].

Особенно важной и эффективной такая поддержка оказалась для медицинского персонала, непосредственно работающего в эпидемическом очаге с зараженными больными [42].

Психотерапевтическая помощь

Еще одной практической проблемой, требующей скорейшего решения, становится подбор эффективных психотерапевтических средств для купирования и лечения психических расстройств с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

При необходимости проведения терапии вирусного заболевания следует оценивать психическое состояние больного и риск вероятного обострения симптоматики в случае отмены терапии или снижения дозировок.

При низкой вероятности быстрого обострения, учитывая высокую дополнительную лекарственную нагрузку,

лучше временно отменить психофармакотерапию или уменьшить дозы принимаемых препаратов.

В случае высокого риска обострения необходимо учитывать выраженность соматических симптомов COVID-19 и возможные лекарственные взаимодействия.

Возобновление психофармакотерапии в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

Выбор психофармакологического препарата должен определяться спектром его соматотропной активности и вызываемыми побочными явлениями и учитывать соматическое состояние пациента. Все психотропные средства следует назначать в строгом соответствии с имеющимися показаниями и противопоказаниями, с соблюдением предписанного режима доз, а также с учетом возрастных особенностей.

В отсутствие репрезентативных данных в настоящее время авторы тематических публикаций обращают внимание на уже известные особенности действия и лекарственных взаимодействий психотропных средств [43–47].

В научных публикациях указывается, что некоторые психофармакологические препараты потенциально способны увеличивать риск осложнений COVID-19 [48]. Например, карбамазепин и вальпроаты могут подавлять активность миелоцитов, усиливать гиповолемию и электролитные нарушения. Габапентин и прегабалин повышают риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно в сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [49].

Антипсихотики и центральные антихолинергические «препараты-корректоры» (тригексифенидил, бипериден и др.), которые часто вызывают седацию, артериальную гипотензию, холинолитические побочные эффекты, включая задержку мочеиспускания, ксеростомию или повышенную саливацию, удлиняют интервал Q–T на ЭКГ (тиоридазин, зипрасидон, сертиндол и амисульприд), могут снижать иммунологическую реактивность. Наряду с адреналическими и кардиотоксическими эффектами клозапин и хлорпромазин в большей степени, чем другие антипсихотики, способны нарушать функцию дыхания [50], поэтому следует избегать их сочетания с бензодиазепинами, особенно у лиц старшего возраста [17, 51].

Бензодиазепины снижают мышечный тонус и могут угнетать дыхательную функцию, повышая риск развития пневмонии, а у пожилых пациентов они способны приводить к атаксии и падениям с получением травм и переломов, а также наруше-

нию вентиляции легких с повышением в 1,6–2,5 раза риска развития гипостатической пневмонии. При необходимости следует назначать небольшие дозы бензодиазепинов с коротким или средним периодом полувыведения (лоразепам, алпразолам) и отказаться от применения препаратов длительного действия (диазепам, клоназепам) [52].

Если состояние больных с COVID-19 уже осложнилось пневмонией и явлениями дыхательной недостаточности, рекомендуется по возможности уменьшить дозу психотропных препаратов или вообще временно отменить их, поскольку существует риск развития таких нежелательных явлений, как тахикардия, гипертермия, нарушения сердечного ритма и дыхания.

В свою очередь, следует учитывать и тот факт, что воспалительные процессы в легких могут замедлять метаболизм ряда психотропных препаратов, а это требует коррекции их дозировки.

При лечении психически больных с COVID-19 важно учитывать лекарственные взаимодействия психотропных средств с различными другими средствами, применяемыми для лечения вирусной инфекции и ее осложнений (см. таблицу).

Таким образом, очевидно, что в условиях пандемии COVID-19 и быстрого ухудшения эпидемиологической об-

Вероятные взаимодействия лекарственных препаратов у психически больных с COVID-19 [53–58]

Probable drug interactions in mental patients with COVID-19 [53–58]

Препараты для лечения COVID-19 и осложнений	Влияние на психофармакотерапию
Противовирусные: делавирдин ритонавир	Увеличивает плазменную концентрацию флуоксетина Повышает плазменную концентрацию арипипразола, рисперидона, кветиапина, дезипрамина, карбамазепина, буспирона
Антибиотики: макролиды, эритромицин, кларитромицин, азитромицин	Замедляют метаболизм кветиапина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, буспирона, алпразолама, мидазолама, зопиклона и залеплона
Противомаларийные: хинин хлорохин мефлохин	Угнетает метаболизм арипипразола, диазепама В сочетании с антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы (пирлиндол, моклобемид и др.) повышает риск развития нейротоксичности Снижает сывороточную концентрацию вальпроевой кислоты; повышает плазменную концентрацию карбамазепина; провоцирует неврологические симптомы, депрессию, тревогу и психотическую симптоматику (бред, галлюцинации и спутанность)
Другие препараты: парацетамол ацетилсалициловая кислота бутадиион, ибупрофен, индометацин, диклофенак	Угнетает метаболизм фенотиазиновых антипсихотиков (хлорпромазин, алимемазин и др.) и трициклических антидепрессантов Снижает метаболизм трициклических антидепрессантов и вальпроевой кислоты; в сочетании с антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина снижает агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови Угнетают почечную экскрецию солей лития и повышают его концентрацию в плазме крови

становки, введения карантинных мер создаются условия для резкого ухудшения психического здоровья широкого круга лиц из группы риска.

Манифестация или обострение психических заболеваний (ТФР, ДЭ, ТДР, ПР, ОКР, ПТСР и др.) в свою очередь способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 врачи должны внимательно оценивать потенциальную пользу и риски ее применения в аспекте использования препаратов с минимально выраженным побочным действием, особенно на дыхательную функцию, и возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия при тщательном контроле соматического состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bertelli MO, Scuticchio D, Bianco A и др. Предложение по реагированию на вспышку COVID-19 и сопутствующие факторы психического дистресса у людей с умственной отсталостью и расстройствами аутистического спектра с высокими и очень высокими потребностями в уходе. 2020. Доступно по ссылке: https://con-med.ru/partner_article/all/predlozheniya-po-reagirovaniyu-na-vspyshku-covid-19-i-soputstvuyushchie-faktory-psikhicheskogo-distr/ [Bertelli MO, Scuticchio D, Bianco A, et al. A proposal for responding to the outbreak of COVID-19 and associated mental distress factors in people with intellectual disabilities and autism spectrum disorders with high to very high care needs. 2020. Available from: https://con-med.ru/partner_article/all/predlozheniya-po-reagirovaniyu-na-vspyshku-covid-19-i-soputstvuyushchie-factory-psikhicheskogo-distr/ (In Russ.)].
- Qiu J, Shen B, Zhao M, et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry*. 2020;33:e100213. doi: 10.1136/gpsych-2020-100213corr1
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
- World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. 2020. Available from: <https://who.sprinklr.com/>
- Mental Health UK. Managing your mental health during the coronavirus outbreak. Accessed March 31, 2020. Available from: <https://mentalhealth-uk.org/help-and-information/covid-19-and-your-mental-health/>
- Сорокин МЮ, Касьянов ЕД, Руквишников ГВ и др. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса. *Вестник РГМУ*. 2020;(3). doi: 10.24075/vrgmu.2020.030 [Sorokin MYu, Kas'yanov ED, Rukavishnikov GV, et al. The structure of anxious experiences associated with the spread of COVID-19: data from an online survey. *Vestnik RGMU*. 2020;(3). doi: 10.24075/vrgmu.2020.030 (In Russ.)].
- Агамамедова ИН, Банников ГС, Кешян КЛ и др. Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19. Информационное письмо. Москва; 2020. 9 с. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42724333> [Agamamedova IN, Bannikov GS, Keshchyan KL, et al. *Psikhicheskiye reaksii i narusheniya povedeniya u lits s COVID-19. Informatsionnoye pis'mo* [Mental reactions and behavioral disorders in persons with COVID-19. Information mail]. Moscow; 2020. 9 p. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42724333> (In Russ.)].
- Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3):e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- London RT. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID PracEtitioner in MDEdge Infectious disease [published online March 25, 2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/infectiousdisease/article/219612/coronavirusEupdates/covidE19EleadingEmentalEillnessEpanic?fbclid=accessed%20April%204,%202020>
- Schwartz BJ. New APA survey on public anxiety over COVID-19. High Anxiety in America Over COVID-19. *Medscape*. Mar 28, 2020.
- Statement on the second meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization (WHO), 2020. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (assessed Feb 15, 2020).
- Goldberg JF. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 7;81(3):20com13363. doi: 10.4088/JCP.20com13363
- Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 (In Russ.)].
- Step toe A, Shankar A, Demakakos P, et al. Social isolation, loneliness, and all cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Apr 9;110(15):5797-801. doi: 10.1073/pnas.1219686110. Epub 2013 Mar 25.
- China Newsweek. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan. *Shanghai Obs*. 2020. Available from: <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584> (accessed Feb 17, 2020).
- Fagiolini A, Cuomo A, Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy. *J Clin Psychiatry*. 2020 Mar 31;81(3):20com13357. doi: 10.4088/JCP.20com13357
- Garriga M, Agasi I, Fedida E, et al. The role of Mental Health Home Hospitalization Care during the COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020 May;141(5):479-80. doi: 10.1111/acps.13173
- Kim MJ. «It was a medical disaster»: The psychiatric ward that saw 100 patients diagnosed with new coronavirus. Independent [published online March 1, 2020]. Available from: <https://www.independent.co.uk/news/world/asia/coronavirussouth-korea-outbreak-hospital-patients-lockdown-a9367486.html>
- Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1616-8. doi: 10.3201/eid2607.200407. Epub 2020 Jun 21.

23. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e19. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. Epub 2020 Feb 19.
24. Courtet P, Olie E, Debien C, Vaiva G. Keep socially (but not physically) connected and carry on: preventing suicide in the age of COVID-19. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 14;81(3):20com13370. doi: 10.4088/JCP.20com13370
25. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, et al. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India! *Asian J Psychiatr*. 2020 Mar;49:101989. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101989. Epub 2020 Feb 27.
26. Tubbs AS, Perlis ML, Basner M, et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. *J Clin Psychiatry*. 2020 Feb 25;81(2):19m12964. doi: 10.4088/JCP.19m12964
27. Luby T. CNN, Published online April 16, 2020. Available from: <https://edition.cnn.com/2020/04/16/health/anti-anxiety-medication-us-demand-coronavirus/index.html>
28. Schwartz BJ. New Poll: COVID-19 Impacting Mental Well-Being: Americans Feeling Anxious, Especially for Loved Ones. APA News releases. March 25, 2020. Available from: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especiallyfor-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>
29. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med*. 2020 Jun 1;180(6):817-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1562
30. Rossi R, Socci V, Talevi D, et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. An N=18147 web-based survey. 2020. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.04.09.20057802
31. Novel coronavirus (2019-nCoV): strategic preparedness and response plan Feb 3, 2020. World Health Organization, 2019 [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
32. Li W, Yang Y, Liu ZH, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1732-8. doi: 10.7150/ijbs.45120. eCollection 2020.
33. Rossi R, Socci V, Pacitti F, et al. Mental health outcomes among front and second line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. *medRxiv preprint*. 2020.04.16.20067801. doi: 10.1101/2020.04.16.20067801
34. Мосолов СН. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2). doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 [Mosolov SN. Current challenges for mental health services in relation to the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;(2). doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 (In Russ.)].
35. Doarn CR. Telemedicine and psychiatry: a natural match. *mHealth*. 2018 Dec 19;4:60. doi: 10.21037/mhealth.2018.12.04. eCollection 2018.
36. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):300-2. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0. Epub 2020 Feb 19.
37. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e17-e18. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30077-8. Epub 2020 Feb 19.
38. American Psychiatric Association (APA). Telepsychiatry Practice Guidelines. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/telepsychiatry/blog/aparesources-on-telepsychiatry-and-covid-19> (accessed April, 23 2020).
39. Zhou X. Psychological crisis interventions in Sichuan Province during the 2019 novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res*. 2020 Feb 26;286:112895. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112895
40. The State Council of China. A notification to setup nationwide psychological assistance hotlines against the 2019-nCoV outbreak. Published February 2, 2020. Available from: http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/02/content_5473937.htm (accessed March 3, 2020).
41. Liu N, Zhang F, Wei C, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 Outbreak in China Hardest-hit Areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res*. 2020 May;287:112921. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112921. Epub 2020 Mar 16.
42. Sohn E. COVID-19: National Psychiatrist-Run Hotline Offers Docs Emotional PPE. *Medscape Medical News*. Published online April 24, 2020. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/929325?nid=135204_2052&src=WNL_mdplsnews_200424_mscredit_psysc&uac=228377PK&spon=12&impID=2358532&faf=1
43. Медведев ВЭ, Кардашян РА, Фролова ВИ и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020;12(2):48-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 [Medvedev VE, Kardashyan RA, Frolova VI, et al. Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):48-56. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 (In Russ.)].
44. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020;(1):23-7. [Medvedev VE, Ter-Israyelyan AYu, Frolova VI, et al. Optimization of therapy for mental disorders with a multisyndromic clinical picture. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2020;(1):23-7 (In Russ.)].
45. 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/jnevro2018118111109 [Medvedev VE. Effectiveness and tolerability of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(11):109-17. doi: 10.17116/jnevro2018118111109 (In Russ.)].
46. Медведев ВЭ. Депрессивные расстройства. В кн.: Путеводитель врачей назначений. Современное руководство для практикующих врачей. Т. 6. Под редакцией А.И. Мартынова. Москва: Бионика Медиа; 2018. С. 57-69. [Medvedev VE. Depressive disorders. In: *Putevoditel' vrachebnykh naznacheniy. Sovremennoye rukovodstvo dlya praktikuuyushchikh vrachev* [Guide to medical appointments. A modern guide for medical practitioners]. Vol. 6. Ed. A.I. Martynov. Moscow: Bionika Media; 2018. P. 57-69 (In Russ.)].
47. Мосолов СН. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 [Mosolov SN. Mental health problems in the context of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(5):7-15. doi: 10.17116/jnevro20201200517 (In Russ.)].
48. Костюкова ЕГ, Малин ДИ, Мосолов СН, Цукарзи ЭА. Лекарственная терапия лиц с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19). Информационное письмо. Москва; 2020. 14 с. Доступно по ссылке: <https://psychiatr.ru/news/1116> [Kostyukova EG, Malin DI, Mosolov SN, Tsukarzi EE. *Lekarstvennaya terapiya lits s psikhicheskimi rasstroystvami, zaboлевshikh koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19). Informatsionnoye pis'mo* [Drug therapy for people with mental disorders who contract coronavirus infection (COVID-19). Information mail]. Moscow; 2020. 14 p. Available from: <https://psychiatr.ru/news/1116> (In Russ.)].

49. FDA/U.S. Food and Drug Administration. 19.12.2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression>
50. Chan HY, Lai CL, Lin YC, Hsu CC. Is Antipsychotic Treatment Associated With Risk of Pneumonia in People With Serious Mental Illness? The Roles of Severity of Psychiatric Symptoms and Global Functioning. *J Clin Psychopharmacol*. Sep/Oct 2019;39(5):434-40. doi: 10.1097/JCP.0000000000001090
51. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Apr;56(4):661-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x. Epub 2008 Feb 7.
52. Stein DJ. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(suppl 1):46-52. doi: 10.1080/15622975.2018.1492736
53. Медведев ВЭ. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2018;20(3-4):26-33. [Medvedev VE. Alimemazine in psychiatry and psychosomatics. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2018;20(3-4):26-33 (In Russ.)].
54. Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычев ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(1):1-35. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 [Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Drug interactions of drugs used in psychiatric practice. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2019;(1):1-35. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 (In Russ.)].
55. COVID-19 Drug Interactions. The Liverpool Drug Interaction Group. Department of Pharmacology at the University of Liverpool. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org> (accessed April 23, 2020).
56. FDA / U.S. Food and Drug Administration. 29.07.2013. Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. Available from: <https://www.fda.gov/media/86285>
57. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham A. Drug-drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectrums*. 2019 Jun;24(3):287-312. doi: 10.1017/S109285291800113X. Epub 2018 Oct 8.
58. Wynn GH, Oesterheld IR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Psychotropic Drug Interaction. Principles for medical practice. Washington DC: APP; 2009. 594 p.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.07.2020/1.09.2020/5.09/2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>
Доготарь О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2349-8740>

Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6

Иващенко Д.В.¹, Осипов А.С.¹, Назарова Е.В.¹, Овчинникова М.А.², Буромская Н.И.³, Смирнов В.В.^{4,5}, Шиманов П.В.³, Дейч Р.В.³, Файнштейн Т.А.³, Шаговенко Е.Н.³,

Акмалова К.А.¹, Качанова А.А.¹, Гришина Е.А.¹, Савченко Л.М.¹, Шевченко Ю.С.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Антипсихотики относятся к числу препаратов первой линии терапии психотических расстройств. Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4/5 и CYP2D6 метаболизируют большинство антипсихотиков. Активность данных изоферментов у детей изменяется по мере созревания, поэтому она отличается от таковой у взрослых.

Целью нашего исследования является изучение ассоциаций параметров активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Пациенты и методы. В исследование были включены 53 подростка с острым психотическим эпизодом, принимающие антипсихотики. Наблюдение продолжалось 14 дней. Эффективность и безопасность терапии оценивали на 14-е сутки при помощи шкал CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, BARS. Проводили измерение активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 при помощи определения метаболических отношений концентраций эндогенных субстратов изоферментов и их метаболитов в утренней моче на 1-е и на 14-е сутки исследования. Активность CYP3A оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола к уровню кортизола, активность CYP2D6 – по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к уровню пинолина. Влияние носительства полиморфных вариантов CYP2D6*4, *9, *10, CYP3A4*22, CYP3A5*3 на активность изоферментов было исключено путем выведения их носителей из анализа.

Результаты и обсуждение. Выявлена ассоциация отдельных индуцированных антипсихотиками нежелательных симптомов с параметрами активности CYP3A и CYP2D6. Исходно ниже активность CYP2D6 на 1-е сутки отмечалась у пациентов, испытывающих тремор (0,54 [0,34; 1,34] vs 1,25 [0,91; 1,75]; $p=0,023$). Также для пациентов с фактом любой нежелательной реакции на терапию отмечены изначально сниженная активность CYP3A (1,2 [0,85; 2,29] vs 2,55 [1,44; 4,83]; $p=0,047$) и увеличение активности CYP3A на фоне терапии (разность активности между 14-ми и 1-ми сутками: 0,28 [-0,28; 2,32] vs -1,3 [-3,47; 0,66]; $p=0,042$).

Заключение. Исходно сниженная активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A является значимым предиктором развития неблагоприятных побочных реакций при приеме антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Предиктивная роль уровня активности CYP2D6 и CYP3A в отношении эффективности антипсихотиков не подтверждена.

Ключевые слова: фенотипирование CYP450, CYP2D6, CYP3A; антипсихотики; подростки; безопасность; эффективность.

Контакты: Дмитрий Владимирович Иващенко; dvi1991@yandex.ru

Для ссылки: Иващенко ДВ, Осипов АС, Назарова ЕВ и др. Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-11-18

Efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode in relation to the activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes

Ivashchenko D.V.¹, Osipov A.S.¹, Nazarova E.V.¹, Ovchinnikova M.A.², Buromskaya N.I.³, Smirnov V.V.^{4,5}, Shimanov P.V.³, Deitch R.V.³, Fainshtein T.A.³, Shagovenko E.N.³, Akmalova K.A.¹, Kachanova A.A.¹, Grishina E.A.¹, Savchenko L.M.¹, Shevchenko Yu.S.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³G.E. Sukhareva Research and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵State National Center Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³21A, Fifth Donskoy Passage, Moscow 119334, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia; ⁵24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Antipsychotics are a first-line treatment for psychotic disorders. The cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4/5 and CYP2D6 metabolize most antipsychotics. The activity of these isoenzymes in children changes with maturation, so it is different from that in adults.

Objective: to study the associations of CYP3A and CYP2D6 isoenzyme activity parameters with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

Patients and methods. The investigation enrolled 53 adolescents with an acute psychotic episode who took antipsychotics. The observation period lasted 14 days. The CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, and BARS scales were used to evaluate the efficiency and safety of the therapy on day 14. The activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes was measured by determining the metabolic ratios of the concentrations of endogenous substrates of the isoenzymes and their metabolites in a morning urine sample on days 1 and 14 of the study. The activity of CYP3A was assessed by the 6-beta hydroxycortisol/cortisol ratio; that of CYP2D6 was measured by the 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline/pinoline ratio. The influence of carriage of polymorphic variants CYP2D6*4, *9, *10, CYP3A4*22, CYP3A5*3 on the activity of isoenzymes was excluded by removing their carriers from the analysis.

Results and discussion. The investigators revealed an association of certain antipsychotic-induced undesirable symptoms with CYP3A and CYP2D6 activity parameters. On day 1, a lower CYP2D6 activity was initially observed in patients with tremor (0.54 [0.34; 1.34] vs 1.25 [0.91; 1.75]; $p=0.023$). Also, patients with any documented adverse reaction (ARs) to therapy had initially a decreased CYP3A activity (1.2 [0.85; 2.29] vs 2.55 [1.44; 4.83]; $p=0.047$) and an enhanced CYP3A activity during therapy (the activity difference between day 14 and day 1 was 0.28 [-0.28; 2.32] vs -1.3 [-3.47; 0.66]; $p=0.042$).

Conclusion. The initially reduced activity of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes is a significant predictor of antipsychotic-induced ARs in adolescents with an acute psychotic episode. The predictive role of CYP2D6 and CYP3A activity levels in the efficacy of antipsychotics has not been confirmed.

Keywords: CYP450, CYP2D6, and CYP3A phenotyping; antipsychotics; adolescents; safety; efficacy.

Contact: Dmitry Vladimirovich Ivashchenko; dvi1991@yandex.ru

For reference: Ivashchenko DV, Osipov AS, Nazarova EV, et al. Efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode in relation to the activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-11-18

Антипсихотики относятся к числу препаратов первой линии терапии психотических расстройств [1]. Успешной терапия антипсихотиками оказывается далеко не всегда: до 30–40% пациентов отмечают ее неэффективность, а более 80% – сталкиваются с развитием неблагоприятных побочных реакций (НПР) [2]. Особенно чувствительны к приему антипсихотиков дети и подростки [3]. По этим причинам активно разрабатываются персонализированные подходы к подбору антипсихотиков. Наиболее изученной является фармакогенетика антипсихотиков, однако на данный момент не разработано клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике [4, 5].

Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4/5 и CYP2D6 метаболизируют большинство антипсихотиков. Полиморфные варианты генов, которые влияют на функциональную активность данных изоферментов, наиболее изучены в фармакогенетических исследованиях антипсихотиков [4], правда, большинство исследований проведено на взрослых пациентах [6]. Между тем функциональная активность изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 не полностью определяется генотипом. Гены CYP3A4/5 среди европеоидов низкополиморфные, следовательно, их генотипирование нецелесообразно [7]. Также следует иметь в виду, что активность изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 у детей изменяется по мере созревания [8–10]. Таким образом, изучение влияния активности данных цитохромов на эффективность и безопасность антипсихотиков у детей и подростков требует применения технологий фенотипирования.

Целью нашего исследования является изучение ассоциаций параметров активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №3 от 06.06.2018).

По дизайну исследование было проспективным наблюдением, в нем участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу. Данная часть исследования проводилась с 20.06.2018 г. по 20.06.2019 г.

В исследование было включено 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Включение производилось в срок от 1 до 3 сут после госпитализации пациента в психиатрическую больницу.

Критерии включения: 1) возраст от 10 до 18 лет; 2) клинически верифицированный острый психотический эпизод; 3) назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии; 4) согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; 2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства; 3) противопоказания к приему антипсихотиков; 4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. В некоторых случаях назначался дополнительный антипсихотик. Дозы антипсихотиков были пересчитаны в хлорпромазиновом эквиваленте [11]. Таким образом, для каждого пациента была известна суточная хлорпромазиновая нагрузка за весь период наблюдения.

Некоторым пациентам дополнительно назначались антидепрессанты, нормотимики, корректор экстрапиримидных симптомов тригексифенидил. Сопутствующая психофармакотерапия всегда учитывалась при анализе данных.

Для оценки эффективности антипсихотиков в динамике применялись специальные шкалы: Детская глобальная оценочная шкала (Children's Global Assessment Scale, CGAS) [12], Шкала позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS) [13]. Оценка психического состояния производилась два раза: при включении пациента в исследование и на 14-й день наблюдения. Изменение психического состояния между исходным и на фоне лечения измерялось как разность между средним баллом шкалы при осмотрах.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи Шкалы оценки побочного действия (UKU Side Effects Rating Scale, UKU SERS) [14], Шкалы Симпсона–Ангуса (Simpson-Angus Scale, SAS) [15], Рейтинговой шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) [16].

Генотипирование. У каждого пациента в день включения в исследование с целью генотипирования был взят соскоб буккального эпителия. Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4*22* (rs2740574), *CYP3A5*3* (6986A>G, rs776746), *CYP2D6*4*, *9, *10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол», Россия), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

Методика определения метаболической активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Данная часть исследования проводилась на базе лаборатории №73 клинической фармакологии Института иммунологии ФМБА России.

Содержание 6-бета-гидрокортизола (6-БГК) и кортизола (К) в моче, полученной от пациентов, определялось методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies Inc., США). Метаболическая активность CYP3A4 оценивалась по отношению 6-бета-гидрокортизол/кортизол (6-БГК/К) в утренней моче. Кортизол является специфическим субстратом CYP3A, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (6-БГК/К) оценить активность CYP3A: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов. Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Описанные методы определения активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 являются общепринятыми [17–21].

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Корреляционный анализ Спирмена применялся для оценки взаимозависимости между количественными переменными. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи критерия χ^2 Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

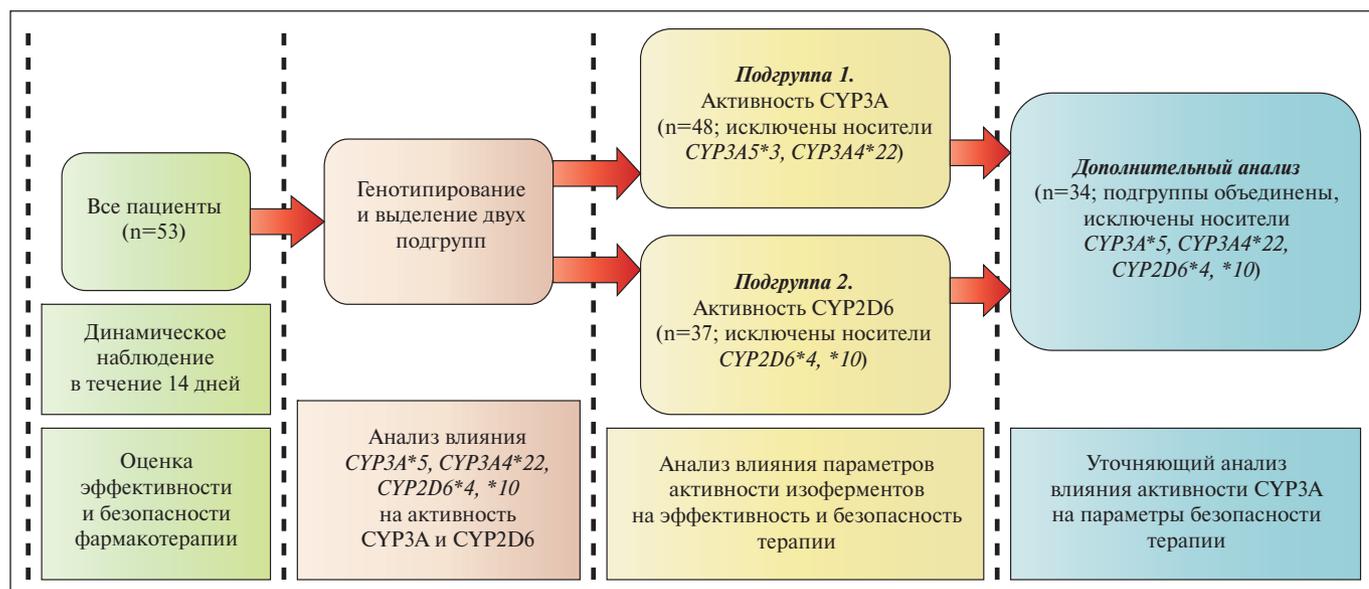


Рис. 1. Схема дизайна исследования. Пояснения см. в тексте, раздел «Пациенты и методы»
 Fig. 1. Study design. See explanations in the text section «Patients and methods»

Последовательность анализа. В общей выборке пациентов был проведен анализ влияния полиморфных вариантов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *9, *10 на активность изоферментов *CYP2D6* и *CYP3A*. С целью исключения влияния генетического фактора для последующего анализа были выделены две подгруппы пациентов (рис. 1). В дальнейшем анализ параметров эффективности и безопасности фармакотерапии в зависимости от активности соответствующего изофермента проводили внутри каждой подгруппы отдельно. Завершающим этапом был уточняющий анализ, в котором из первой подгруппы (*CYP3A*) исключили также носителей *CYP2D6*4* и *10 (пояснения см. в разделе «Результаты»).

Результаты. Клинико-демографические характеристики участников исследования. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $15,08 \pm 1,7$ года, индекс массы тела – $21,84 \pm 5,51$. Среди пациентов 44,1% составляли мальчики.

Изначально были проведены расчеты влияния носительства *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22*, *CYP2D6*4*, *10 на активность соответствующих изоферментов (полиморфный вариант *CYP2D6*9* среди участников исследования не обнаружен). В общей выборке пациентов ($n=53$) установлены значимые ассоциации. Носители *CYP2D6*4* ($n=10$) отличались повышением активности изофермента *CYP2D6* за период наблюдения по сравнению с носителями «дикого» типа ($n=43$): у последних активность *CYP2D6* преимущественно уменьшалась (показатели изменения активности для носителей *CYP2D6*4* – $0,49$ [$0,05$; $1,55$], для носителей «дикого» генотипа они составляли $-0,1$ [$-0,67$; $0,55$]; $p=0,029$). Для полиморфного варианта *CYP2D6*10* значимых ассоциаций с параметрами активности *CYP2D6* не установлено.

Полиморфные варианты *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22*, а также *CYP2D6*4*, *10 не ассоциировались с изменением параметров активности *CYP3A*.

Не было выявлено корреляций активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с клинико-демографическими ха-

рактеристиками пациентов. Дозировки антипсихотиков, а также разность дозровок между 14-м и 1-м днем наблюдения также не продемонстрировали взаимосвязи с показателями активности изоферментов.

Не было выявлено значимых ассоциаций активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с фактом применения сопутствующей психофармакотерапии: антидепрессантов, нормотимиков.

Но в результате корреляционного анализа установлено, что активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* на 14-й день лечения находятся в отрицательной взаимной корреляции ($r=-0,334$; $p=0,047$; $n=37$). Данная корреляция получена для 37 человек, так как сравнивались только пациенты, не имеющие полиморфных вариантов *CYP2D6*4*, *10, *CYP3A5*3* и *CYP3A4*22*. В общей выборке активность *CYP3A* увеличилась за период лечения ($1,92 \pm 1,59$ на 1-е сутки vs $2,85 \pm 2,39$ на 14-е сутки; $p=0,043$), в то время как активность *CYP2D6* осталась практически без изменений ($1,2 \pm 0,79$ на 1-е сутки vs $1,35 \pm 1,1$ на 14-е сутки; $p=0,609$).

Ассоциации параметров эффективности фармакотерапии с активностью изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6*. Не было выявлено значимой корреляционной связи между параметрами активности *CYP3A* и изменением среднего балла шкалы CGAS, шкалы PANSS и ее отдельных подшкал. Аналогично отрицательные результаты получены при анализе параметров активности *CYP2D6*.

Ассоциации параметров безопасности фармакотерапии с активностью изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6*. Безопасность психофармакотерапии измерялась как при помощи среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, так и путем регистрации отдельных НПП при беседе с пациентом.

Ассоциации количественных шкал с параметрами активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* устанавливались при помощи корреляционного анализа. В результате была выявлена значимая положительная корреляция между разностью активности *CYP2D6* между 14-м и 1-м днем наблюдения и значением балла подшкалы UKU SERS «Психические нарушения» ($r=0,343$; $p=0,038$; рис. 2). Отрицательная корреляция обнаружена между активностью *CYP2D6* на момент включения в исследование и подшкалой UKU SERS «Неврологические нарушения» ($r=-0,34$; $p=0,04$; рис. 3). Активность *CYP3A* не коррелировала с параметрами безопасности психофармакотерапии.

Анализ ассоциации параметров активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с частотой регистрации отдельных нежелательных симптомов установил следующее (табл. 1, 2). Инициальная активность *CYP3A* была значимо ниже у пациентов с любой выявленной НПП, но увеличение активности изофермента на фоне лечения также было выше. Значимо ниже инициальная активность *CYP3A* была у пациентов с НПП «Полиурия/полидипсия». Пациенты с НПП «Затрудненное мочеиспускание» в среднем имели более высокую активность *CYP3A* на

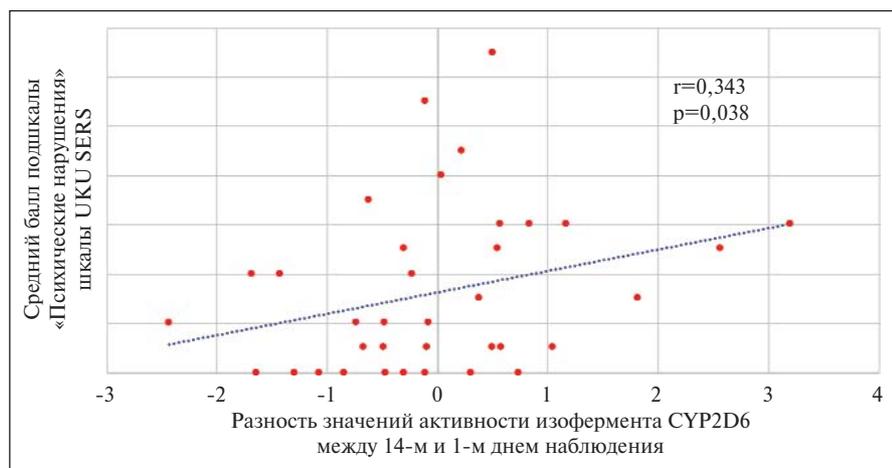


Рис. 2. Корреляции между разностью значений активности изофермента *CYP2D6* между 14-м и 1-м днем наблюдения и средним баллом подшкалы UKU SERS «Психические нарушения»

Fig. 2. Correlations between the difference in the activity of *CYP2D6* isoenzyme between days 14 and 1 of observation and the mean score of the UKU SERS subscale «Mental disorders»

14-е сутки наблюдения по сравнению с теми, у кого данное НПР не выявлялось.

Параметры активности CYP2D6 однонаправленно ассоциировались с фактом НПР у пациентов. Так, «Ригидность мышц» и «Тремор» чаще отмечены у пациентов с низкой инициальной активностью CYP2D6 (см. табл. 2).

Учитывая противоречивость данных, полученных при анализе параметров безопасности в зависимости от активности CYP3A, был предпринят дополнительный анализ (см. рис. 1). На первом этапе были проанализированы ассоциации носительства полиморфных вариантов CYP2D6*4 и CYP2D6*10 с НПР, продемонстрировавшими взаимосвязь с параметрами активности изофермента CYP3A. Результат анализа был отрицательный; таким образом, влияние полиморфизмов гена CYP2D6 на НПР при изолированном анализе «Подгруппы 1» было исключено.

Вторым этапом были исключены наблюдения с полиморфными вариантами CYP2D6*4, *10, CYP3A5*3, CYP3A4*22. После этого для 34 пациентов были повторно рассчитаны ассоциации с отдельными НПР, показавшими статистическую значимость ранее при анализе «Подгруппы 1» и «Подгруппы 2». Результаты представлены в табл. 3.

Значимые ассоциации для CYP2D6 сохранились только в отношении НПР «Тремор» с инициальной активностью изофермента, а для CYP3A – в отношении факта любого НПР у пациента как с активностью изофермента на 1-е сутки наблюдения, так и с изменением активности в течение 14 дней (см. табл. 3).

Обсуждение. Проведенный анализ позволил оценить предиктивную роль фенотипирования изоферментов CYP3A и CYP2D6 для эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

На изученной выборке не удалось выявить ассоциаций активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью психофармакотерапии.

Перспективным, судя по всему, является дальнейшее изучение фенотипирования данных изоферментов как предикторов безопасности антипсихотиков.

Полученные результаты требуют обсуждения, так как кажутся нам достаточно противоречивыми. В частности, положительная корреляция между величиной подшкалы UKU SERS «Психические нарушения» и увеличением активности изофермента CYP2D6 указывает, что пациенты с индукцией активности данно-

го цитохрома чаще жаловались на НПР со стороны психики. Одновременно с этим изначально низкая активность CYP2D6 была предиктором большей выраженности неврологических НПР. В данном случае можно заключить, что низкий уровень метаболизма CYP2D6 действительно приводил к худшей переносимости антипсихотиков, вероятно, за счет повышенных плазменных концентраций. Этот вывод подтверждается при анализе отдельных НПР: тремор и ригидность мышц действительно ассоциировались с изначально сниженной активностью CYP2D6. На данный момент неясно, почему увеличение активности CYP2D6 у пациентов ассоциировалось с большей выраженностью НПР со стороны психики – это выглядит противоречиво.

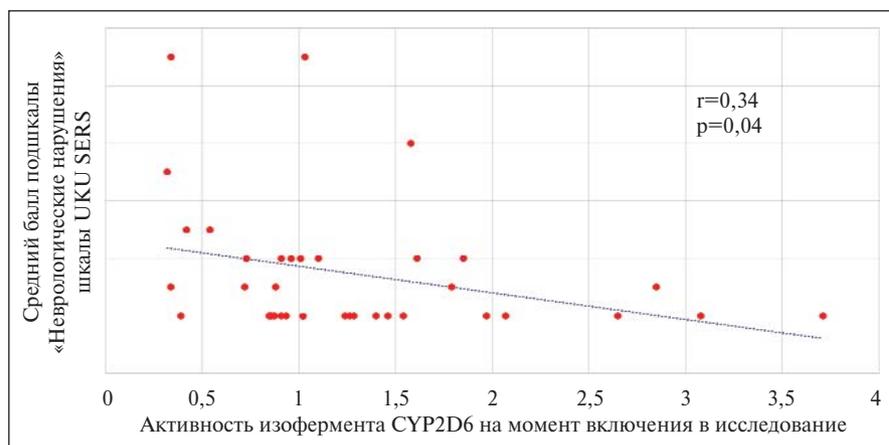


Рис. 3. Корреляции между активностью CYP2D6 в 1-е сутки наблюдения и средним баллом подшкалы «Неврологические нарушения» шкалы UKU SERS
Fig. 3. Correlations between CYP2D6 activity on day 1 of observation and the mean score of UKU SERS subscale «Neurological disorders»

Таблица 1. Параметры активности изофермента CYP3A в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]
 Table 1. CYP3A isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]

Параметр	Факт наличия любой НПР по мнению врача		p
	есть (n=8)	нет (n=40)	
Активность CYP3A на момент включения в исследование	1,16 [0,64; 2,28]	2,25 [1,71; 3,7]	0,024
Разность активности CYP3A между 14-м и 1-м днем наблюдения	0,76 [-0,29; 2,46]	-0,93 [-2,6; 0,7]	0,038
	Полиурия/полидипсия		p
	есть (n=7)	нет (n=41)	
Активность CYP3A на момент включения в исследование	3,09 [1,13; 6,15]	1,24 [0,88; 2,25]	0,033
	Затруднение мочеиспускания		p
	есть (n=6)	нет (n=42)	
Активность CYP3A на 14-й день исследования	3,1 [2,5; 4,53]	1,85 [1,2; 2,66]	0,033

Также сложными для трактовки являются результаты ассоциации параметров активности CYP3A с частотами отдельных НПР. В частности, «Полиурия/полидипсия» ассоциировалась с исходно низкой активностью CYP3A, а «Затруднение мочеиспускания» – с более высокой активностью CYP3A на 14-е сутки наблюдения. Оба НПР свойственны антипсихотикам, но взаимосвязь НПР с повышенной активностью изофермента-метаболизатора объяснить сложно. Вероятно, это обусловлено индукцией изофермента со стороны сопутствующей фармакотерапии, но у этого предположения отсутствует фактическое подтверждение. С другой стороны, два НПР потеряли значимость ассоциации при исключении из выборки носителей полиморфных вариантов CYP2D6*4, *10 – следовательно, эти биомаркеры могли вносить собственный вклад в развитие данных НПР внутри подгруппы. Достоверную связь с исходно сниженной активностью CYP3A сохранилась только для факта наличия любого НПР у пациента. Объяс-

нение этому факту может быть таким же, как и для активности CYP2D6: у пациентов со сниженной исходно активностью CYP3A могла отмечаться повышенная плазменная концентрация антипсихотиков, вследствие чего возрастала частота НПР.

С частотой НПР было положительно связано увеличение активности CYP3A за период лечения. Эта находка на данный момент также не может быть объяснена логически.

Таким образом, увеличение активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A на фоне приема психофармакотерапии ассоциировалось с повышением риска НПР у пациента. Требуется проверка данных результатов в дальнейшем на расширенной выборке. Возможно, это связано с клиническими факторами, вклад которых ввиду малого количества наблюдений с помощью статистических методов отследить не удастся. С другой стороны, нами установлена отрицательная взаимная корреляция между нарастанием активности CYP3A и CYP2D6. Следовательно, увеличение актив-

сти CYP3A сопряжено с уменьшением активности CYP2D6. Можно предположить, что нарастание выраженности НПР зависит не от повышения активности CYP3A, а от замедления метаболизма субстратов CYP2D6. Данный вопрос требует дополнительного изучения.

Полученные результаты указывают на значимость изоферментов CYP3A и CYP2D6 как маркеров безопасности антипсихотиков у подростков. Фенотипирование является трудоемкой процедурой, и поэтому задача подобных исследований – оценка целесообразности фармакогенетического тестирования изоферментов в реальной клинической практике. Этот аспект остается неясным для CYP3A, так как у европеоидов генетические полиморфизмы вносят лишь малый вклад в изменение скорости его метаболизма.

Результаты, полученные в нашем исследовании, достаточно сложно сравнить с проведенными ранее исследованиями. Как правило, фенотип изофермента CYP2D6 в похожих исследованиях определяется на основе генотипирования. «Медленный» метаболизм CYP2D6 всегда ассоциировался с худшей переносимостью антипсихотиков у детей и подростков [22–25]. Полиморфные варианты генов CYP3A4/5 продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов изменения концентраций антипсихотиков [26, 27]. Однако данные исследования проводились среди азиатской популяции, поскольку гены CYP3A4/5 отличаются низкой полиморфностью у европеоидов [7]. Большинство исследований проведено для

Таблица 2. *Параметры активности изофермента CYP2D6 в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *CYP2D6 isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]*

Параметр	Тремор		p
	есть (n=9)	нет (n=28)	
Активность изофермента CYP2D6 на момент включения в исследование	0,54 [0,34; 1,34]	1,25 [0,91; 1,75]	0,023
Ригидность мышц			
	есть (n=6)	нет (n=31)	p
То же	0,82 [0,49; 1,01]	1,26 [0,87; 1,79]	0,048

Таблица 3. *Параметры активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *CYP3A and CYP2D6 isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]*

Параметр	Тремор		p
	есть (n=9)	нет (n=25)	
Активность изофермента CYP2D6 на момент включения в исследование	0,54 [0,34; 1,34]	1,26 [0,92; 1,82]	0,022
Факт наличия любой НПР по мнению врача			
	есть (n=6)	нет (n=28)	p
Активность изофермента CYP3A на момент включения в исследование	1,2 [0,85; 2,29]	2,55 [1,44; 4,83]	0,047
Разность активности изофермента CYP3A между 14-м и 1-м днем наблюдения	0,28 [-0,28; 2,32]	-1,3 [-3,47; 0,66]	0,042

Примечание. Представлены результаты анализа объединения групп (n=34) с исключением носителей CYP2D6*4, *10, CYP3A5*3, CYP3A4*22.

Note. The results of analyzing the joint group (n = 34), by excluding the carriers of CYP2D6*4,*10, CYP3A5*3, CYP3A4*22.

рисперидона, так как данный антипсихотик наиболее часто назначается детям и подросткам. Но в отечественной психиатрии распространено назначение также антипсихотиков первого поколения, в метаболизме которых задействованы CYP2D6 и CYP3A. Следовательно, изучение их персонализированного подбора сохраняет свою актуальность.

В проведенных ранее исследованиях нет данных о том, как лекарственно-индуцированные изменения скорости метаболизма CYP3A и CYP2D6 связаны с параметрами безопасности фармакотерапии. Интересно также то, что в нашем исследовании было исключено влияние наиболее распространенных полиморфных вариантов, которые приводят к замедлению метаболизма CYP3A и CYP2D6. С другой стороны, ген *CYP2D6* высокополиморфный, и на скорость метаболизма могли повлиять другие полиморфизмы, не учтенные нами. Но фенотипирование изофермента позволило нам напрямую говорить о влиянии скорости метаболизма на безопасность антипсихотиков, в то время как чисто фармакогенетические исследования лишены этого преимущества.

Представленные результаты являются предварительными, планируется дальнейшее расширение выборки с репликацией данных.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов, генотипирование только трех полиморфизмов CYP2D6. Исследование является натуралистичным, исследователь не мог влиять на фармакотерапию пациента. Однако, с целью нивелирования клинических факторов, все они были учтены при статистической обработке данных.

Заключение. Установлено, что исходная активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A является значимым предиктором развития НПР при приеме антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Увеличение активности этих изоферментов на фоне приема психофармакотерапии также значимо ассоциировано с риском худшей переносимости лечения.

На данном этапе предиктивная роль уровня активности CYP2D6 и CYP3A для эффективности антипсихотиков не подтверждена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu Y, Li C, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):835-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.011. Epub 2017 Jun 29.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, et al. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Mar;29(2):124-32. doi: 10.1089/cap.2018.0139. Epub 2019 Jan 24.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and Safety of Pharmacological and Psychological Interventions for the Treatment of Psychosis and Schizophrenia in Children, Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 11;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166. eCollection 2015.
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40-9. doi: 10.1016/j.cpped.2017.12.003
- Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Sep;18(3):323-37. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.3/jbishop
- Mas S, Gasso P, Torra M, et al; PEPs Group. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(7):647-56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.012
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
- T'jollin H, Vermeulen A, van Bocxlaer J. PBPK and its Virtual Populations: the Impact of Physiology on Pediatric Pharmacokinetic Predictions of Tramadol. *AAPS J*. 2018 Nov 29;21(1):8. doi: 10.1208/s12248-018-0277-7
- T'jollin H, Snoeys J, Vermeulen A, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Predictions of Tramadol Exposure Throughout Pediatric Life: an Analysis of the Different Clearance Contributors with Emphasis on CYP2D6 Maturation. *AAPS J*. 2015;17(6):1376-87. doi: 10.1208/s12248-015-9803-z
- Ince I, de Wildt SN, Wang C, et al. A Novel Maturation Function for Clearance of the Cytochrome P450 3A Substrate Midazolam from Preterm Neonates to Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Jul;52(7):555-65. doi: 10.1007/s40262-013-0050-0
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
- Barnes TRE. The Barnes Akathisia Rating Scale-Revisited. *J Psychopharmacol*. 2003 Dec;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013
- Смирнов ВВ, Савченко АЮ, Раменская ГВ. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6- β -гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4. *Биомедицина*. 2010;(4):56-60. [Smirnov VV, Savchenko AYU, Ramenskaya GV. Development and validation quantity method for determination of endogenous cortisole and 6- β -hydroxycortisole in human urine for activity determination of isoensim CYP 3A4. *Biomeditsina*. 2010;(4):56-60 (In Russ.)].
- Galteau MM, Shamsa F. Urinary 6beta-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(10):713-33. doi: 10.1007/s00228-003-0690-3
- Kim AH, Yoon S, Lee Y, et al. Assessment of Hepatic Cytochrome P450 3A Activity Using Metabolic Markers in Patients with Renal Impairment. *J Korean Med Sci*. 2018;33(53):e298. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e298

20. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos.* 2009 Mar;37(3):443-6. doi: 10.1124/dmd.108.025056
21. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(8):781-5. doi: 10.1139/cjpp-2019-0177
22. Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(3):422-30. doi: 10.1038/tpj.2017.38
23. Vandenberghe F, Najar-Giroud A, Holzer L, et al. Second-Generation Antipsychotics in Adolescent Psychiatric Patients: Metabolic Effects and Impact of an Early Weight Change to Predict Longer Term Weight Gain. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(4):258-65. doi: 10.1089/cap.2017.0038
24. Dodsworth T, Kim DD, Procyszyn RM, et al. A systematic review of the effects of CYP2D6 phenotypes on risperidone treatment in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2018 Jul 16;12:37. doi: 10.1186/s13034-018-0243-2. eCollection 2018.
25. Gradinaru R, Andreescu N, Nussbaum L, et al. Impact of the CYP2D6 phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients. *Irish J Med Sci.* 2019;188(4):1417-22. doi: 10.1007/s11845-019-01985-x
26. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, et al. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(6):659-66. doi: 10.1177/0091270009347867
27. Kim K-A, Joo H-J, Lee H-M, Park J-Y. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jan;24(1):35-42. doi: 10.1097/FPC.000000000000020

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.09.2020/28.10.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted under Russian Science Foundation Grant, Project No. 18-75-00046. 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.

Ивашенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>
Осипов А.С. <https://orcid.org/0000-0001-6267-4447>
Назарова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4741-1726>
Овчинникова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6895-5538>
Буромская Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>
Смирнов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>
Шиманов П.В. <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>
Акмалова К.А. <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>
Качанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>
Гришина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
Савченко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>
Шевченко Ю.С. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии на фоне профилактической терапии

Пожидаев К.А., Парфенов В.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

У пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии нередко обнаруживаются когнитивные нарушения (КН), патогенез которых не совсем ясен. Мало изучена динамика КН у таких пациентов на фоне профилактической терапии.

Пациенты и методы. В течение 6 мес наблюдались 50 пациентов (8 мужчин и 42 женщины, средний возраст — $41,9 \pm 11,9$ года) с мигренью (преимущественно хронической) и признаками лейкоэнцефалопатии головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Группу контроля составили 40 здоровых людей (13 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст — $42,6 \pm 12,0$ года). Нейропсихологическое обследование (запоминание 12 слов, литеральные и категориальные ассоциации, тест Бентона, тест Мюнстерберга, Монреальская когнитивная шкала — МоСА, тест прокладывания пути, запоминание чисел в прямом и обратном порядке, тест символично-цифрового кодирования, цветовой тест Струпа) и исследование эмоциональных нарушений [Шкала депрессии Бека (BDI), Шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала личностной и ситуативной тревожности (ШЛСТ) Спилбергера—Ханина] проведены исходно, а также через 3 и 6 мес, на фоне профилактической терапии мигрени.

Результаты и обсуждение. У пациентов с мигренью отмечены более низкие, чем в контрольной группе, показатели по МоСА ($p=0,004$), запоминанию 12 слов ($p=0,0003$), тесту литеральных ($p=0,001$) и категориальных ассоциаций ($p=0,0002$). Не обнаружено достоверной связи между объемом поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ и выраженностью КН. Отмечена обратная корреляция средней силы (коэффициент корреляции $R=-0,41$) между количеством дней с головной болью (ГБ) в месяц и баллом по МоСА ($p<0,05$). У пациентов с мигренью найдены признаки депрессии по Госпитальной шкале депрессии ($p=0,04$), BDI ($p=0,003$), шкале CES-D ($p=0,0001$), повышенной тревожности по HADS ($p=0,0001$) и ШЛСТ Спилбергера—Ханина ($p=0,0001$). Обнаружена достоверная связь между степенью депрессии и баллом по МоСА ($p=0,007$). На фоне 6 мес профилактической терапии установлены снижение частоты ГБ с $19,4 \pm 2,9$ до $12,6 \pm 4,4$ дня в месяц ($p<0,05$), достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств и улучшение когнитивных функций по большинству нейропсихологических тестов (МоСА, тест 12 слов, тест Мюнстерберга, часть В теста прокладывания пути) в сравнении с исходными данными.

Заключение. На фоне профилактического лечения мигрени отмечены снижение частоты приступов ГБ и уменьшение выраженности эмоциональных и когнитивных нарушений. Профилактическое лечение мигрени и сопутствующих эмоциональных расстройств представляется наиболее эффективным направлением улучшения когнитивных функций.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; мигрень; тревога; депрессия; головная боль; нейропсихологическое обследование; лейкоэнцефалопатия; память; внимание; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Пожидаев КА, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии на фоне профилактической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-1-25

Cognitive and emotional impairment in patients with migraine and signs of leukoencephalopathy during preventive therapy

Pozhidaev K.A., Parfenov V.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*

Patients with migraine and signs of leukoencephalopathy are frequently found to have cognitive impairment (CI), the pathogenesis of which is not entirely clear. The dynamics of CI in these patients during preventive therapy has been little studied.

Patients and methods. A six-month follow-up study was conducted in 50 patients (8 men and 42 women; mean age, 41.9 ± 11.9 years) with migraine (mainly chronic one) and signs of cerebral leukoencephalopathy according to magnetic resonance imaging (MRI). A control group consisted of 40 healthy individuals (13 males and 27 females) aged 20 to 64 years (mean age, 42.6 ± 12.0 years). Neuropsychological examinations (the 12-word recall test; the test of literal and categorical associations; the Benton visual retention test, the Munsterberg test; the

Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the trail making test; the forward and backward digit recall test; the digit-symbol coding test; and the Stroop color test) and studies of emotional disorders (the Beck Depression Inventory (BDI), the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D); the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Spielberger-Khanin Scale) were performed at baseline, and at 3 and 6 months of preventive therapy for migraine.

Results and discussion. *The patients with migraine versus the control group were observed to have lower scores of the MoCA ($p=0.004$), the 12-word recall test ($p=0.0003$), and the tests of literal ($p=0.001$) and categorical ($p=0.0002$) associations. No significant relationship was found between the volume of MRI cerebral white matter lesions and the severity of CI. There was a moderate inverse correlation (correlation coefficient $R=-0.41$) between the number of headache (HA) days per month and the MoCA score ($p<0.05$). The patients with migraine were found to have the signs of depression on the Hospital Depression Scale ($p=0.04$), the BDI ($p=0.003$), and the CES-D Scale ($p=0.0001$) and increased anxiety on the HADS ($p=0.0001$) and the Spielberger-Khanin Scale ($p=0.0001$). There was a significant association between the degree of depression and the MoCA score ($p=0.007$). During 6-month preventive therapy, there was a decline in the incidence of HA from 19.4 ± 2.9 to 12.6 ± 4.4 days per month ($p<0.05$), a significant reduction in the severity of emotional disorders, and an improvement in cognitive functions by most neuropsychological tests (the MoCA, the 12-word recall test, the Munsterberg test, and the trail making test Part B) compared to the baseline data.*

Conclusion. *During preventive treatment for migraine, there was a reduction in the frequency of HA attacks and in the severity of emotional and cognitive impairment. The preventive treatment of migraine and related emotional disorders seems to be the most effective way to improve cognitive functions.*

Keywords: *cognitive impairment; migraine; anxiety; depression; headache; neuropsychological examination; leukoencephalopathy; memory; attention; magnetic resonance imaging.*

Contact: *Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru*

For reference: *Pozhidaev KA, Parfenov VA. Cognitive and emotional impairment in patients with migraine and signs of leukoencephalopathy during preventive therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):19–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-19-25*

В мире мигренью страдает 11–15% взрослого населения [1, 2], в России этот показатель достигает 20,3% [3]. Снижение повседневной активности и качества жизни при мигрени может быть вызвано не только частыми приступами сильной головной боли (ГБ), но и когнитивными нарушениями (КН) [4, 5]. Пациенты с мигренью (особенно хронической мигренью – ХМ) часто предъявляют жалобы на нарушения памяти, концентрации внимания, трудности планирования и снижение скорости обработки информации [4]; патогенез развития КН продолжает обсуждаться [6, 7]. У значительного числа пациентов с мигренью при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются участки повреждения белого и – в меньшей степени – серого вещества головного мозга, однако не доказана степень их воздействия на когнитивные функции [8–11]. Не выявлено связи между полом, возрастом, клиническими характеристиками приступа мигрени и КН [4]. Показано, что депрессивные и тревожные нарушения достоверно чаще встречаются при наличии мигрени, чем при ее отсутствии [4, 8], риск депрессии при ХМ повышен в 3,8 раза [12]. Эмоциональные расстройства (депрессия, тревога) способны ухудшать когнитивные функции [13, 14]. При МРТ гиперинтенсивные участки повреждения чаще наблюдаются в белом веществе, в глубоких отделах лобной и теменной долей, которые кровоснабжаются передней мозговой артерией; они напоминают ишемические поражения белого вещества [9, 15–19]. В настоящий момент клиническое значение повреждений вещества головного мозга в развитии КН при мигрени остается неясным и требует дальнейшего изучения. Вопросы частоты и возможных причин КН у пациентов с мигренью, у которых при МРТ обнаруживаются неспецифические изменения, и их динамики на фоне профилактической терапии, приводящей к снижению частоты и интенсивности при-

ступов, остаются малоизученными, что и было основанием для настоящего исследования.

Пациенты и методы. Обследовано 50 пациентов (8 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст – $41,9\pm 11,9$ года) с различными формами мигрени, у которых по данным МРТ выявлены изменения вещества головного мозга.

В исследование не включались пациенты с мигренью, которые имели заболевания, приводящие к поражению белого вещества головного мозга (рассеянный склероз, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, системные аутоиммунные заболевания и т. д.), в возрасте до 18 лет или старше 65 лет.

Контрольную группу составили 13 здоровых мужчин и 27 женщин в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – $42,6\pm 12,0$ года), которые не имели мигрени и заболеваний, приводящих к поражению белого вещества головного мозга.

Анализировались пол, возраст, уровень образования и профессия пациента, вредные привычки (курение, употребление алкоголя или наркотиков), наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные средства, наследственный анамнез. Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование: тест запоминания 12 слов, литеральные и категориальные ассоциации, тест Бентона, тест Мюнстерберга, Монреальская когнитивная школа (MoCA), тест прокладывания пути (Trail Making Test, ТМТ). Также у всех пациентов проводилось исследование аффективных функций (оценка уровней тревоги и депрессии) с использованием Шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), шкалы оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Шкалы личностной и ситуативной тревожности (ШЛСТ) Спилбергера–Ханина. Оценивали связь между КН и течением мигрени, частоту приступов, интенсивность ГБ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также проводилась оценка связи между КН и объемом поражения белого вещества ГМ по данным МРТ и оценка связи КН со степенью тревоги и депрессии.

Все пациенты с мигренью получили рекомендации по нелекарственной профилактике приступов мигрени, купированию мигренозного приступа, а также профилактическое лечение (β -блокаторы, антиконвульсанты). Эффективность лечения оценивали по среднему количеству дней с ГБ в месяц исходно и через 6 мес терапии.

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика применялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратическое отклонение, минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных – частота и доля (%) от общего числа. Ряд полученных данных были представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение, которое описывает характерный разброс величин. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи непараметрических критериев Манна–Уитни (для сравнения контрольной и экспериментальной групп), критерий Пирсона (для сопоставления эмпирического распределения признака с теоретическим в группе пациентов до и после лечения, определения доли пациентов с положительным эффектом от лечения), критерий Вилкоксона (для парных зависимых групп) с использованием пакета статистических программ Statistica 12.0 для Windows. Также с помощью пакета Statistica 12.0 рассчитывались точные величины соответствующей доверительной вероятности (p), достоверные различия средних арифметических значений.

Результаты. Все 50 пациентов предъявляли жалобы на снижение памяти и/или концентрации внимания и имели более низкие показатели по большинству нейропсихологи-

ческих тестов (за исключением части А ТМТ, а также значений T_1 и T_2 теста Струпа) в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Через 3 мес отмечена положительная тенденция к снижению частоты ГБ и улучшению когнитивных функций. Через 6 мес установлено снижение частоты ГБ с $19,4 \pm 2,9$ до $12,6 \pm 4,4$ дня в месяц ($p < 0,05$), достоверное улучшение когнитивных функций по большинству нейропсихологических тестов (МоСА, тест 12 слов, тест Мюнстерберга, часть В ТМТ) в сравнении с исходными данными, однако показатели оставались достоверно более низкими, чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Таблица 1. Показатели нейропсихологических тестов у лиц контрольной группы ($n=40$) и пациентов с мигренью ($n=50$) исходно, а также через 3 и 6 мес профилактической терапии, $M \pm \sigma$

Table 1. Values of neuropsychological tests in the control group ($n=40$) and in the patients with migraine ($n=50$) at baseline and at 3 and 6 months of preventive therapy, $M \pm \sigma$

Показатели нейропсихологических тестов	Контрольная группа ($n=40$)	Пациенты с мигренью ($n=50$)			p	
		исходно	через 3 мес	через 6 мес		
Баллы по МоСА	$27,4 \pm 1,6$	$25,7 \pm 2,7$	$25,8 \pm 2,7$	$26,1 \pm 2,4$	* $p=0,004$ ** $p<0,01$ *** $p<0,01$	
Тест 12 слов: непосредственное воспроизведение	$10,9 \pm 1,0$	$9,7 \pm 1,9$	$10,0 \pm 1,7$	$10,3 \pm 1,2$	* $p=0,0003$ ** $p<0,01$ *** $p=0,01$	
		$9,6 \pm 1,9$	$9,7 \pm 2,0$	$10,1 \pm 1,4$	* $p=0,0007$ ** $p<0,01$ *** $p=0,01$	
Тест Мюнстерберга	$23,8 \pm 1,0$	$19,3 \pm 4,4$	$19,7 \pm 3,9$	$20,6 \pm 3,3$	* $p<0,0001$ ** $p<0,01$ *** $p<0,01$	
ТМТ: часть А	$45,2 \pm 11,7$	$46,0 \pm 22,0$	$45,6 \pm 20,5$	$45,4 \pm 17,8$	* $p=0,306$ ** $p<0,05$ *** $p>0,05$	
		$95,4 \pm 23,6$	$127,7 \pm 26,9$	$124,56 \pm 24,2$	$115,4 \pm 13,2$	* $p<0,0001$ ** $p<0,01$ *** $p<0,01$
ТМТ В – ТМТ А	$50,2 \pm 14,5$	$81,7 \pm 30,6$	$81,9 \pm 30,0$	$71,4 \pm 21,0$	* $p<0,0001$ ** $p<0,01$ *** $p<0,01$	
Тест Струпа: Т1	$24,9 \pm 4,3$	$26,7 \pm 8,7$	$26,9 \pm 9,4$	$26,3 \pm 8,4$	* $p=0,939$ ** $p>0,05$ *** $p>0,05$	
		$27,1 \pm 4,1$	$29,0 \pm 9,3$	$29,8 \pm 9,1$	$29,7 \pm 8,6$	* $p=0,63$ ** $p>0,05$ *** $p>0,05$
		$59,3 \pm 10,3$	$83,6 \pm 27,4$	$84,4 \pm 26,9$	$83,6 \pm 25,4$	* $p<0,0001$ ** $p>0,05$ *** $p<0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – сравнение пациентов с мигренью исходно с контрольной группой; ** – сравнение пациентов с мигренью исходно и через 6 мес; *** – сравнение пациентов с мигренью через 6 мес с контрольной группой.

Note. Here and in Table 2: * comparison of the patients with migraine and the control group at baseline; ** comparison of the patients with migraine at baseline and at 6 months; *** comparison of the patients with migraine and the control group at 6 months.

Согласно полученным данным, у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии отмечены нарушения внимания (68%) и замедление скорости психических процессов (82%). Выявлена статистически значимая положительная корреляция средней силы (коэффициент корреляции $R=0,5$) между уровнем внимания и степенью нарушений запоминания ($p<0,05$).

Оценка связи между объемом поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ и степенью КН, определяемому по МоСА-тесту, не показала достоверных ($p=0,07$) изменений; отмечена лишь слабая тенденция к нарастанию КН при увеличении объема поражения.

В качестве активных жалоб только 12 (24%) пациентов отмечали наличие тех или иных эмоциональных нарушений, однако при обследовании они выявлены у 48 (96%) пациентов. Исходно 22 пациента (44%) имели депрессию различной степени выраженности: 13 (26%) – легкой степени, 3 (6%) – средней степени, 6 (12%) – клинически выраженную депрессию (рис. 1). В течение 6 мес наблюдалась тенденция к увеличению доли пациентов без клинических признаков депрессии и уменьшению доли пациентов с клинически значимой степенью депрессии.

Исходно большинство – 48 (96%) – пациентов имели тревожное расстройство (ТР), в том числе 26 (52%) пациентов имели высокую, 22 (44%) – умеренную степень

тревожности (рис. 2). В течение 6 мес профилактической терапии наблюдалась тенденция к уменьшению доли пациентов с клинически выраженным ТР высокой степени.

В группе пациентов с мигренью отмечены более высокие уровни тревоги и депрессии, чем в контрольной группе (табл. 2). Через 3 мес наблюдения в группе пациентов с мигренью не отмечено существенных изменений. Через 6 мес наблюдения обнаружено достоверное улучшение эмоциональных функций, уменьшение показателей по шкалам (HADS, BDI, CES-D, ШЛСТ Спилберга–Ханина), в сравнении с исходными данными, однако показатели тревоги и депрессии по большинству шкал (кроме депрессии по HADS) оставались достоверно более низкими, чем в контрольной группе.

Оценка связи между уровнями тревоги и депрессии и степенью КН показала достоверное ($p=0,007$) влияние уровня депрессивного расстройства средней и тяжелой степени на выраженность КН (рис. 3).

Наиболее значимое влияние на когнитивные функции оказывает депрессия средней и тяжелой степени, поскольку выявлена статистически значимая обратная связь между уровнем депрессии и степенью КН. Оценка связи между выраженностью ТР и степенью КН, оцениваемой по МоСА-тесту, не показала достоверных ($p>0,05$) изменений, отмечена только слабая тенденция к нарастанию КН при увеличении выраженности ТР.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали наличие легко выраженных КН у пациентов с мигренью, имеющих признаки поражения белого вещества головного мозга при МРТ. В структуре КН у пациентов с мигренью преобладали ухудшение внимания, сложность при концентрации на выполнении задания, замедление скорости психических процессов, что согласуется с данными других авторов о характере изменений когнитивных функций у пациентов с мигренью [4, 8, 13, 20–26].

Мигрень повышает риск поражения белого вещества головного мозга (по данным МРТ) [9, 15–17], которое может вызвать развитие КН [9, 18] и обсуждается как их причина [19]. Однако результаты проведенного исследования не показали наличие достоверной связи между объемом бессимптомных инфарктоподобных изменений белого вещества головного мозга и степенью КН среди пациентов с мигренью.

В проведенном исследовании показано, что при профилактической терапии на фоне уменьшения числа дней с ГБ у пациентов с мигренью улучшаются когнитивные функции. Полученные данные указывают на важную роль хронической боли в развитии КН вследствие возника-

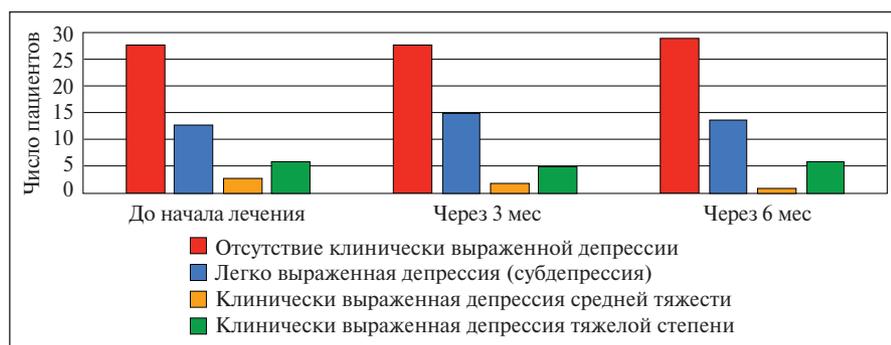


Рис. 1. Сравнение выраженности депрессии у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии до начала лечения и после 3 и 6 мес терапии

Fig. 1. Comparison of the severity of depression in patients with migraine and signs of leukoencephalopathy before treatment and at 3 and 6 months of therapy

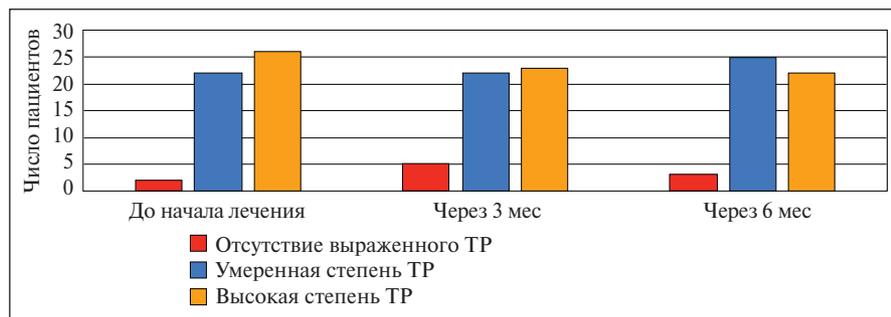


Рис. 2. Сравнение выраженности ТР у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии до начала лечения и после 3 и 6 мес терапии

Fig. 2. Comparison of the severity of anxiety disorder in patients with migraine and signs of leukoencephalopathy before treatment and at 3 and 6 months of therapy

ющих процессов центральной сенситизации, что согласуется с данными других авторов, которые предполагают, что депрессия, выявляемая у значительного числа пациентов с ХМ и другими расстройствами, ассоциированными с хронической болью (фибромиалгия, лекарственно-индуцированная ГБ), не является единственной причиной КН [27–32]. В частности, некоторые исследователи не выявили связь эмоциональных расстройств (депрессии и тревоги) и КН, при этом продемонстрировав более высокую частоту КН у пациентов с длительным течением ХМ и высокой частотой приступов ГБ и подтвердив роль возникающих процессов центральной сенситизации в развитии КН [28]. Показано, что частые приступы мигрени также воздействуют на функциональные связи между околосредоводным серым веществом и другими отделами мозга, обеспечивающие ноцицептивные и когнитивные функции (префронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалевидное тело и инсулярная область), нарушая их функцию, повышая возбудимость и ухудшая когнитивные процессы [29]. Также в некоторых исследованиях продемонстрировано снижение объема серого вещества в данных структурах, особенно при лекарственно-индуцированной ГБ у пациентов с ХМ [30]. Обнаруженные дезадаптивные нейропластические изменения частично обратимы после излечения болевого синдрома и, вероятно, являются следствием постоянной дисфункции ноцицептивных структур и центральной сенситизации, являющейся основой хронической боли [31, 32].

В наблюдаемой группе пациентов через 6 мес профилактической терапии число дней с ГБ оставалось еще существенным, что и объясняет более низкие показатели когнитивных функций по сравнению с контрольной группой. Однако можно предположить, что при существенном снижении частоты приступов мигрени, уменьшении числа дней с ГБ когнитивные функции нормализуются.

В патогенезе КН при мигрени важную роль играют и эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), которые ассоциируются с хро-

Таблица 2.

Показатели эмоционального состояния у лиц контрольной группы (n=40) и пациентов с мигренью (n=50) исходно, а также через 3 и 6 мес профилактической терапии, M±σ

Table 2.

Values of emotional state in the control group (n=40) and in the patients with migraine (n=50) at baseline and at 3 and 6 months of preventive therapy, M±σ

Эмоционально-аффективные функции	Контрольная группа (n=40)	Пациенты с мигренью (n=50)			p
		исходно	через 3 мес	через 6 мес	
Депрессия:					
HADS	4,1±3,1	5,7±4,1	5,4±3,9	5,3±3,6	*p=0,04 **p<0,01 ***p>0,05
BDI	7,1±3,9	12,9±10,0	12,3±9,5	11,6±9,0	*p=0,003 **p<0,01 ***p=0,03
CES-D	6,9±4,7	15,3±9,7	14,7±8,9	14,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
Тревога:					
HADS	4,9±2,9	9,2±3,8	8,8±3,7	8,4±3,4	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
ЛТ	28,6±7,3	45,6±10,3	44,7±9,9	43,5±9,1	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01
СТ	29,5±6,8	43,8±9,1	42,8±9,1	42,2±8,5	*p<0,0001 **p<0,01 ***p<0,01

Примечание. ЛТ – личностная тревожность; СТ – ситуативная тревожность.

Note. PA – personal anxiety; SA – situational anxiety.

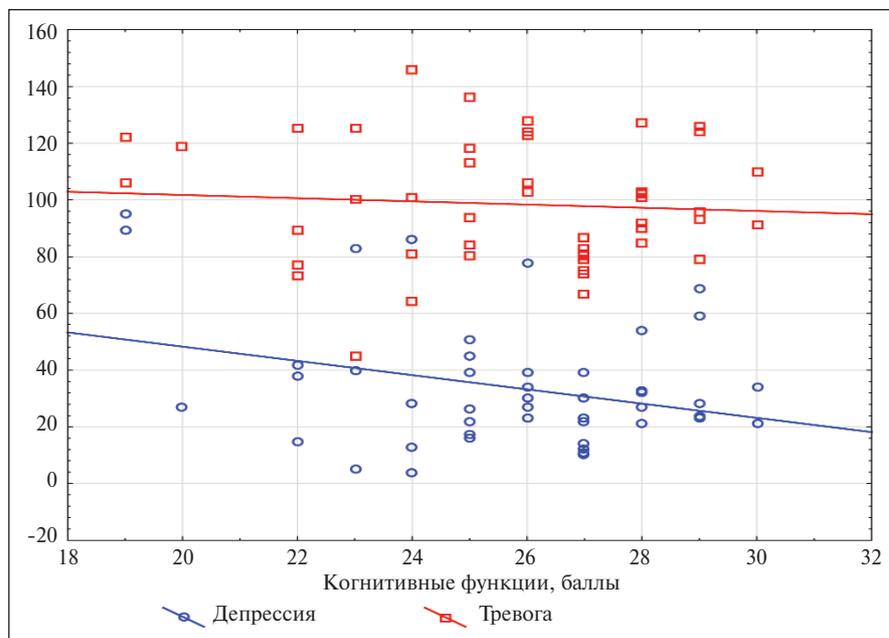


Рис. 3. Взаимосвязь уровня КН пациентов со степенью выраженности тревоги и депрессии. По оси ординат отмечен общий балл уровня депрессии по шкалам BDI, HADS и CES-D и тревоги по шкалам HADS и ШЛСТ Спилберга–Ханина

Fig. 3. Relationship of the level of CI in patients to the severity of anxiety and depression. The ordinate shows the overall score for the level of depression on the BDI, HADS, and CES-D scales and for that of anxiety on the HADS scales and the Spielberger-Khanin Personal and Situational Anxiety Scale

нической болью и могут быть причиной КН [24–26, 33]. Результаты проведенного исследования показали наличие достоверной связи между выраженностью депрессивного расстройства и степенью КН среди пациентов с мигренью. На фоне уменьшения числа дней с ГБ у пациентов с мигренью уменьшаются эмоциональные расстройства, что также может привести к улучшению когнитивных функций. Однако КН у пациентов с мигренью нельзя объяснить только наличием эмоциональных нарушений [34, 35].

Ограничениями данного исследования служат отсутствие существенного уменьшения числа дней с ГБ на фоне профилактической терапии, неиспользование психологических методов лечения мигрени и эмоциональных расстройств у пациентов с мигренью, относительно небольшой размер группы и короткий период наблюдения. Можно предположить, что комбинированная терапия, включающая лекарственные и нелекарственные методы терапии как мигрени, так и ассоциированных с мигренью эмоциональ-

ных расстройств, могла бы привести к более существенному уменьшению числа дней с ГБ, выраженности эмоциональных нарушений и вследствие этого нормализации когнитивных функций.

Заключение. Таким образом, у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии имеются КН, которые не могут быть объяснены поражением вещества головного мозга. В развитии КН большую роль играет негативное влияние хронической боли, вероятно, опосредованное процессами центральной сенситизации, а также эмоциональные нарушения, которые ассоциируются с хронической болью и приводят к дополнительному ухудшению когнитивных функций. Профилактическое лечение мигрени сопровождается как уменьшением числа дней с ГБ, так и снижением выраженности эмоциональных расстройств, улучшением когнитивных функций. Профилактическое лечение мигрени и сопутствующих эмоциональных расстройств представляется наиболее эффективным направлением улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
3. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):373–81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
4. Foti M, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol Sci*. 2017 Apr;38(4):553–62. doi: 10.1007/s10072-017-2814-z. Epub 2017 Jan 18.
5. De Araujo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, et al. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2012 Apr-Jun;6(2):74–9. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06020002
6. Jelicic M, van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht aging study (MAAS). *Headache*. 2000 Oct;40(9):715–9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00124.x
7. Kalaydjian A, Zandi P, Swartz K, et al. How migraines impact cognitive function findings from the Baltimore ECA. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1417–24. doi: 10.1212/01.wnl.0000268250.10171.b3
8. Gil-Gouveia R, Pavao Martins I. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Sep 11;23(11):84. doi: 10.1007/s11916-019-0824-7
9. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):427–34. doi: 10.1001/jama.291.4.427
10. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: the population-based EVA MRI study. *BMJ*. 2011 Jan 18;342:c7357. doi: 10.1136/bmj.c7357
11. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009 Jun 24;301(24):2563–70. doi: 10.1001/jama.2009.932
12. Buse D, Silberstein S, Manack A, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013 Aug;260(8):1960–9. doi: 10.1007/s00415-012-6725-x. Epub 2012 Nov 7.
13. Costa A, Sansalone A, Squillace A, et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16(Suppl 1):A149. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149
14. Головачева ВА, Пожидаев КА, Головачева АА. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):141–9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 [Golovacheva VA, Pozhidaev KA, Golovacheva AA. Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):141–9. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-141-149 (In Russ.)].
15. Aradi M, Schwarcz A, Perlaki G, et al. Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache*. 2013 May;53(5):752–63. doi: 10.1111/head.12013. Epub 2012 Dec 26.
16. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1260–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32. Epub 2013 Aug 28.
17. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005 Sep;128(Pt 9):2068–77. doi: 10.1093/brain/awh542. Epub 2005 Jul 8.
18. Dabette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
19. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):493–4. doi: 10.1001/jama.291.4.493
20. Munir F, Jones D, Leka S, Griffiths A. Work limitations and employer adjustments for employees with chronic illness. *Int J Rehabil Res*. 2005 Jun;28(2):111–7. doi: 10.1097/00004356-200506000-00003
21. Zucca M, Rubino E, Vacca A, et al. Metacognitive impairment in patients with episodic and chronic migraine. *J Clin Neurosci*. 2020 Feb;72:119–23. doi: 10.1016/j.jocn.2019.12.048. Epub 2020 Jan 3.
22. Santangelo G, Russo A, Trojano L, et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):76. doi: 10.1186/s10194-016-0667-0. Epub 2016 Aug 27.

23. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J Headache Pain*. 2018 Nov 15;19(1):109. doi: 10.1186/s10194-018-0933-4
24. Lo Buono V, Bonanno L, Corallo F, et al. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):72. doi: 10.1186/s10194-017-0782-6. Epub 2017 Jul 20.
25. Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol*. 2013 Aug;26(4):360-7. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836336ad
26. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553-622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
27. Tesio V, Torta D, Colonna F, et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):143-50. doi: 10.1002/acr.22403
28. Ferreira K, Oliver G, Thomaz D, et al. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatria*. 2016 May;74(5):361-6. doi: 10.1590/0004-282X20160071
29. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):838-45. doi: 10.1002/ana.22537
30. Lai T, Wang S. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Jan 16;22(1):1. doi: 10.1007/s11916-018-0661-0
31. Lai T, Protsenko E, Cheng Y, et al. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plast*. 2015;2015:205985. doi: 10.1155/2015/205985. Epub 2015 Aug 20.
32. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019 Nov;39(13):1683-99. doi: 10.1177/0333102419840643. Epub 2019 Mar 28.
33. Sun Hwa Lee, Yeonwook Kang, Soo-Jin Cho. Subjective cognitive decline in patients with migraine and its relationship with depression, anxiety, and sleep quality. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):77. doi: 10.1186/s10194-017-0779-1. Epub 2017 Jul 25.
34. Латышева НВ, Филатова ЕГ, Осипова ДВ. Депрессия – не единственная причина когнитивных нарушений у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(4):35-42. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-35-42 [Latysheva NV, Filatova EG, Osipova DV. Depression is not the only cause of cognitive impairment in patients with chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2018;8(4):35-42. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-35-42 (In Russ.)].
35. Conradi H, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74. doi: 10.1017/S0033291710001911. Epub 2010 Oct 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.07.2020/10.09.2020/15.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Пожидаев К.А. <https://orcid.org/0000-0003-2865-1780>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования

Огнерубов Д.В.¹, Терещенко А.С.¹, Самко А.Н.¹, Арутюнян Г.К.¹, Сивакова О.А.¹, Певзнер Д.В.¹, Макеев М.И.¹, Балахонова Т.В.¹, Белопасова А.В.², Максимова М.Ю.², Чуприна С.Е.³, Ходякова Е.П.³, Кулеш А.А.^{4,5}, Мехряков С.А.⁴, Щекочихин Д.Ю.^{6,7}, Богданова А.А.^{6,8}, Меркулов Е.В.¹
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ³БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ⁴ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ⁵ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ²Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ³Россия, 394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ⁴Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ⁵Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ⁶Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁷Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁸Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Открытое овальное окно (ООО) обнаруживается более чем у 25% взрослого населения и, как правило, клинически не значимо. Однако в некоторых случаях оно может быть причиной реализации парадоксальной эмболии. Эндоваскулярное закрытие ООО у пациентов с криптогенным инсультом в анамнезе является, по данным рандомизированных исследований, эффективным методом вторичной профилактики мозговой катастрофы.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия ООО у молодых пациентов с криптогенным инсультом в анамнезе.

Пациенты и методы. С мая 2018 г. по март 2020 г. 62 пациентам (22 мужчины и 40 женщин) было выполнено эндоваскулярное закрытие ООО. Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 7,6$ года. Критериями включения пациентов в исследование были перенесенный криптогенный ишемический инсульт давностью менее 12 мес и ООО с высоким риском парадоксальной тромбоэмболии (сочетание ООО с аневризмой или гипермобильностью межпредсердной перегородки, величина ООО ≥ 2 мм, наличие сети Киари и/или евстахиева клапана).

Результаты и обсуждение. Технический успех операции был достигнут во всех случаях. У 50 (80,6%) пациентов отмечалась полная изоляция правых отделов сердца от левых в первые 3 мес. В течение первого года у 10 (16,1%) пациентов предсердия также были полностью изолированы. У 2 (3,2%) пациентов спустя 12 мес шунтирующий кровоток слева направо сохранялся. Основные процедурные осложнения выявлены у двух пациентов и включали периоперационную фибрилляцию предсердий ($n=1$) и образование псевдоаневризмы в области пункции ($n=1$).

Заключение. Эндоваскулярное закрытие ООО является безопасной и эффективной операцией для вторичной профилактики повторного ишемического инсульта. Сброс крови через ООО в нашем исследовании прекращался у 96,6% пациентов в период до 6 мес после хирургического вмешательства, что свидетельствует о быстром и эффективном снижении риска парадоксальной тромбоэмболии.

Ключевые слова: открытое овальное окно; криптогенный ишемический инсульт; эндоваскулярное закрытие открытого овального окна; парадоксальная тромбоэмболия.

Контакты: Дмитрий Викторович Огнерубов; dr.ognerubov@gmail.com

Для ссылки: Огнерубов ДВ, Терещенко АС, Самко АН и др. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования. 2020;12(6):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-26-32

Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study

Ognerubov D.V.¹, Tereshchenko A.S.¹, Samko A.N.¹, Arutyunyan G.K.¹, Sivakova O.A.¹, Pevzner D.V.¹, Makeev M.I.¹, Balakhonova T.V.¹, Belopasova A.V.², Maksimova M.Yu.², Chuprina S.E.³, Khodyakova E.P.³, Kulesh A.A.^{4,5}, Mekhryakov S.A.⁴, Shchekochikhin D.Yu.^{6,7}, Bogdanova A.A.^{6,8}, Merkulov E.V.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow; ³Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; ⁴City Clinical Hospital Four, Perm; ⁵Acad. E.A. Vagner Perm State Medical

University, Ministry of Health of Russia, Perm; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁸N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia; ²80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ³151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066, Russia; ⁴2, KIM St., Perm 614107, Russia; ⁵26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁷8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁸1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Patent foramen ovale (PFO) is detectable in more than 25% of the adult population and is generally clinically insignificant. However, it can be a cause of paradoxical embolism in some cases. Randomized trials indicate that endovascular PFO closure in patients with a history of cryptogenic stroke is an effective method for the secondary prevention of catastrophic brain damage.

Objective: to study the safety and efficiency of endovascular PFO closure in young patients with a history of cryptogenic stroke.

Patients and methods. Sixty-two patients, including (22 males and 40 females) women, underwent percutaneous PFO closure in May 2018 to March 2020. The patients' mean age was 37.4 ± 7.6 years. The inclusion criteria were a prior cryptogenic ischemic stroke lasting less than 12 months and PFO with a high risk for paradoxical embolism (PFO concurrent with atrial septal aneurysm or hypermobility; PFO, ≥ 2 mm size; the presence of the Chiari network and/or the Eustachian valve).

Results and discussion. The technical success of the operation was achieved in all cases. In 50 (80.6%) patients, the right chamber of the heart was completely isolated from the left one in the first 3 months. During the first year, the atria were also completely isolated in 10 (16.1%) patients. A left-to-right shunt persisted in 2 (3.2%) patients 12 months later. Two patients were found to have main procedural complications: one had perioperative atrial fibrillation and the other had pseudoaneurysm formation at the puncture site.

Conclusion. Endovascular PFO closure is a safe and effective operation for the secondary prevention of recurrent ischemic stroke. In our study, blood shunting through the PFO was stopped in 96.6% of patients at less than 6 months after surgery, which suggests that there is a rapid and effective reduction in the risk of paradoxical embolism.

Keywords: patent foramen ovale; cryptogenic ischemic stroke; endovascular patent foramen ovale closure; paradoxical embolism.

Contact: Dmitry Viktorovich Ognerubov; dr.ognerubov@gmail.com

For reference: Ognerubov DV, Tereshchenko AS, Samko AN, et al. Safety and efficacy of endovascular patent foramen ovale closure: the first results of a Russian multicenter study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):26–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-26-32

В России ежегодно регистрируется более 560 тыс. случаев ишемического инсульта (ИИ) [1]. Инсульт занимает пятое место среди самых частых причин смертности и является одной из наиболее частых причин предотвратимой инвалидности. У 10–40% пациентов этиология инсульта остается неясной, несмотря на их полное и всестороннее обследование; такие случаи классифицируются как криптогенные инсульты (КИ) [2]. КИ, согласно современной номенклатуре ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), рассматривается как эмболический инсульт из неопределенного источника. Сложность диагностики КИ обусловлена тем, что существует более 200 причин инсульта, потенциально требующих анализа [3]. Диагностика КИ выполняется на основании нескольких различных классификаций: TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), CCS (Causative Classification of Stroke System), ASCOD (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Pathology, Other Causes, Dissection). Подходы к постановке диагноза КИ подробно рассмотрены в статье А.А. Кулеша и соавт. [3]. Помимо открытого овального окна (ООО), частыми причинами КИ у молодых пациентов являются: кардиогенная эмболия вследствие скрытой фибрилляции предсердий (ФП) или других причин (12% случаев), антифосфолипидный синдром (11%), диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий (30%), а также васкулиты, наследственные тромбофилии и гипергомоцистеинемия [4, 5]. Отмечено, что у 50% пациентов с КИ ООО является путем реализации парадоксальной тромбоэмболии [2–4, 6, 7].

ООО представляет собой сообщение, располагающееся в овальной ямке межпредсердной перегородки (МПП).

Во внутриутробном периоде через него происходит сброс крови из правых отделов сердца в левые в обход «нефункционального» малого круга кровообращения. После первого вдоха новорожденного давление в правом предсердии становится ниже, чем в левом, что приводит к смыканию первичной и вторичной перегородок и закрытию овального окна. В 20–34% случаев происходит неполное смыкание перегородок и между предсердиями остается постоянное или персистирующее сообщение [8]. Тромбы, которые образуются в венозной системе, могут проходить через ООО в левые отделы сердца, становясь причиной окклюзии артерий большого круга кровообращения; такая эмболия называется парадоксальной [9].

В последние годы было проведено значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности эндоваскулярного закрытия ООО для вторичной профилактики ИИ и определению категории пациентов, у которых вмешательство будет наиболее оправданным. В первой серии клинических исследований, в которых эндоваскулярное закрытие ООО сравнивались с медикаментозной терапией для вторичной профилактики КИ (CLOSURE [10], PC [11], RESPECT [12]), не удалось достичь клинических конечных точек, которые наглядно продемонстрировали бы преимущества эндоваскулярного закрытия ООО. Однако в дальнейшем длительное наблюдение за пациентами в рамках того же исследования RESPECT показало клиническую выгоду эндоваскулярного закрытия ООО [13], в результате чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение септально-

го окклюдера AMPLATZER (Abbott, США). Данные более позднего исследования REDUCE продемонстрировали меньшую частоту повторных инсультов в группе эндоваскулярного лечения, что способствовало одобрению FDA окклюдера GORE (W. L. Gore & Associates, США) в 2018 г. [14]. Исследование CLOSE продемонстрировало аналогичные результаты [15]. Исследование DEFENSE-PFO завершилось раньше, чем ожидалось, потому что уже после 2 лет наблюдения были получены данные, однозначно свидетельствующие о значительном преимуществе закрытия ООО [16].

В последнее время в кардиологических и неврологических журналах опубликовано большое число метаанализов, подтвердивших преимущества эндоваскулярного закрытия ООО перед медикаментозной терапией в отношении вторичной профилактики КИ [17–19]. В метаанализах было также отмечено, что наиболее распространенным осложнением эндоваскулярного лечения оказалась ФП.

С учетом данных метаанализов и рандомизированных исследований опубликованы некоторые практические рекомендации, консенсусные документы и рекомендации, в которых постулируется целесообразность закрытия ООО у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с КИ в анамнезе [19]. Ранее нами представлено описание трех клинических случаев успешной эндоваскулярной профилактики при ИИ на фоне ООО и предложен лечебно-диагностический алгоритм [20].

Пациенты и методы. Проведено исследование, целью которого стала оценка безопасности и эффективности операции эндоваскулярного закрытия ООО в непосредственном и отдаленном периодах. В исследование вошли 62 пациента – 22 (35,5%) мужчины и 40 (64,5%) женщин (средний возраст – 37,4±7,6 года) с КИ в анамнезе и ООО высокого риска повторения ишемического события. Работа проводилась на базе Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России в период с мая 2018 г. по март 2020 г. Пациентами предварительно было подписано согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: 1) возраст пациентов от 18 до 65 лет; 2) перенесенный ИИ давностью ≤12 мес на момент исследования; 3) эмболический КИ по критериям ESUS; 4) наличие ООО высокого риска повторения ишемического события. В исследование включались только больные с верифицированным по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии очагом инфаркта головного мозга.

Проведенный диагностический поиск позволил исключить наиболее распространенные причины инсульта, такие как стенозирующий атеросклероз сонных артерий, установленный источник кардиоэмболии, спонтанное расслоение (диссекцию) стенок экстра- и интракраниальных артерий. Для исключения атеросклероза артерий пациентам проводилась визуализация внутричерепных, сонных и позвоночных артерий, дуги аорты с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии либо ультразвукового исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования были стеноз артерий >50% или окклюзия; одиночные или множественные лакунарные инфаркты (диаметром <1,5 см),

обусловленные микроангиопатией; наличие противопоказаний к антитромбоцитарной терапии и отсутствие подписанной формы добровольного согласия на проведение операции. Для исключения пароксизмальной формы ФП проводили суточный или длительный холтеровский мониторинг электрокардиограммы. «Малый» шунт при транскраниальной доплерографии с визуализацией менее чем 10 микроэмболов в обеих среднемозговых артериях при пробе Вальсальвы также считался критерием исключения [21].

Первичной оценочной шкалой для выявления связи криптогенного ИИ и ООО была Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score, RoPE). По одному баллу добавлялось за отсутствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения. При наличии первичного эпизода нарушения мозгового кровообращения и коркового очага также дополнительно добавлялся один балл за каждый показатель. В зависимости от возрастной категории добавлялись дополнительные баллы: 18–29 лет (5 баллов), 30–39 лет (4 балла), 40–49 лет (3 балла), 50–59 лет (2 балла), 60–69 лет (1 балл). Таким образом, максимальная сумма баллов равнялась 10, что соответствовало самой высокой вероятности связи ООО и парадоксальной эмболии.

Прицельный протокол чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) [22] использовался для оценки морфологических характеристик МПП. Для визуализации шунтирующего кровотока через ООО применялась цветовая доплерография или контрастирование правых отделов сердца физиологическим раствором с микропузырьками воздуха и проведением пробы Вальсальвы. ООО высокого риска повторения ишемического события определялось в следующих случаях:

- 1) размер ООО >2 мм,
- 2) сочетание ООО с аневризмой (выпячивание расширенного сегмента перегородки не менее чем на 15 мм за пределы поверхности МПП);
- 3) сочетание ООО с гипермобильностью межпредсердной перегородки (фазная экскурсия МПП в предсердия ≥10 мм во время пробы Вальсальвы);
- 4) сочетание ООО с наличием евстахиева клапана или сети Киари.

После морфологической оценки ООО и МПП пациентам проводилось эндоваскулярное закрытие ООО. Использовались окклюдеры Occlutech (Occlutech International AB, Швеция). В послеоперационном периоде назначалась двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут), которая рекомендовалась к применению в течение 6 мес после процедуры с дальнейшей монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Транскраниальная доплерография и ЧПЭхоКГ выполнялись через 1, 3, 6 и 12 мес после вмешательства.

Результаты. С мая 2018 г. по март 2020 г. 62 пациентам, соответствующим критериям включения в исследование, было выполнено эндоваскулярное закрытие ООО. Клинико-анамнестические и лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Из наследственных тромбофилий у пациентов были мутации в следующих генах: фактора свертывания V (фактор Лейдена), фактора свертывания XIII, гликопротеина Ia

(GPIa), тканевого активатора плазминогена (PAI), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтетазы (MTR).

Показатели трансторакальной ЭхоКГ были в пределах нормы. Значения общего холестерина и липопротеидов высокой и низкой плотности были в пределах нормы.

У женщин в 22,5% случаев (9 из 40) инсульту предшествовал прием комбинированных оральных контрацептивов. В табл. 2 представлены периоперационные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Размер ООУ у пациентов, по данным ЧПЭхоКГ, в среднем составил $2,73 \pm 0,84$ мм.

Из анатомических особенностей у двух пациентов выявлен евстахийев клапан, наличие которого не затруднило выполнение вмешательства и не препятствовало высвобождению правого диска окклюдера.

У 44 (70,1%) пациентов использовались окклюдеры Occlutech PFO Occluder – особенностью этой модели является наличие более крупного левопредсердного диска; 18 (29,9%) пациентам были установлены Occlutech UNI Occluder с одинаковым размером лево- и правопредсердных дисков. Размеры и типы установленных устройств представлены в табл. 3.

Технический успех операции был достигнут во всех случаях. После установки окклюдера всем пациентам была

проведена трансторакальная ЭхоКГ для проверки остаточного шунта, при выполнении которой в режиме цветовой доплерографии у 32 (51,6%) пациентов отсутствовал остаточный кровоток. Сроки прекращения шунтирующего кровотока у пациентов после эндоваскулярного закрытия ООУ по результатам транскраниальной доплерографии и ЧПЭхоКГ с введением физиологического раствора с микропузырьками воздуха представлены в табл. 4.

У 50 (80,6%) пациентов наблюдалась полная изоляция правых отделов сердца от левых в первые 3 мес. До года еще у 10 (16,1%) пациентов предсердия также были полностью изолированы. У двух пациентов (3,2%) через 12 мес сохранился шунтирующий кровоток слева направо.

Основные процедурные осложнения имели место у двух пациентов, они включали развитие периоперационной ФП (n=1) и псевдоаневризмы в месте пункции (n=1). ФП развилась на следующий день после процедуры и была купирована медикаментозно. Гематомы без клинических проявлений в области пункции обнаружены у 13 (20,9%) пациентов. Возникновение их не приводило к увеличению продолжительности госпитализации.

Таблица 2. *Периоперационные характеристики пациентов (n=62)*

Table 2. *Perioperative characteristics of patients (n=62)*

Показатель	Значение
Анатомические типы ООУ**:	
туннелевидный	22 (35,5)
туннелевидный с аневризмой	28 (45,2)
аневризматический без туннеля	12 (19,4)
Гипермобильность МПП**	14 (22,6)
Евстахийев клапан**	2 (3,2)
Длительность операции, мин*	22,2±13,4
Время рентгеноскопии, мин*	8,4±3,1

Таблица 3. *Типы и размеры установленных окклюдеров, n (%)*

Table 3. *Types and sizes of installed occluders, n (%)*

Размеры дисков (правый/левый), мм	UNI Occluder (Uniform) (n=18)	Figure flex II PFO Occluder (n=44)
17/17	1 (1,6)	0
24/24	4 (6,5)	0
28,5/28,5	8 (13,0)	0
33/33	4 (6,5)	0
40/40	1 (1,6)	0
16/18	0	8 (13,0)
23/25	0	26 (41,9)
27/30	0	10 (16,1)

Таблица 1. *Клинико-anamnestические и лабораторные характеристики пациентов (n=62)*

Table 1. *Clinical, anamnestic, and laboratory characteristics of patients (n=62)*

Показатель	Значение
Рост, см*	175,3±7,6
Масса тела, кг*	73,6±13,0
Индекс массы тела*	24,6±0,2
Артериальная гипертензия**	16 (25,8)
Мигрень с аурой**	9 (14,5)
Мигрень без ауры**	4 (6,5)
Курение**	8 (12,9)
Наследственные тромбофилии**	18 (29,0)
Суммарный балл по шкале RoPE*	7,5±1,1
Общий холестерин крови, ммоль/л*	4,6±0,9
Триглицериды, ммоль/л*	1,2±0,5
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л*	2,7±0,8
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л*	1,4±0,3
D-димер*	0,4±0,3

Примечание. Здесь и в табл. 2 значения представлены в виде: * – $M \pm \sigma$; ** – числа и доли больных, n (%).

Note. Here and in Table 2, the values are given as * $M \pm \sigma$; ** the number and proportion of patients, n (%).

Таблица 4. Прекращение шунтирующего кровотока у пациентов в разные сроки наблюдения

Table 4. Termination of shunting blood flow in patients in different follow-up periods

Срок наблюдения	Число пациентов, n (%)
При госпитализации	20 (32,3)
После эндоваскулярного закрытия ООС:	
1 мес	18 (29)
3 мес	13 (21,0)
6 мес	9 (14,5)
12 мес	2 (3,2)

Медиана сроков наблюдения составила $10,2 \pm 5,6$ мес. При длительном наблюдении повторных ишемических (ИИ, транзиторная ишемическая атака) или геморрагических (внутричерепное кровоизлияние) нарушений мозгового кровообращения зафиксировано не было. Случаев тромбозов легочного ствола и легочных артерий также не наблюдались, тромботические массы на окклюдере не определялись.

Обсуждение. В нашем исследовании эндоваскулярное закрытие ООС оказалось безопасной и эффективной методикой вторичной профилактики ИИ. После закрытия ООС повторных ишемических событий не было зафиксировано ни у одного пациента. В трех рандомизированных исследованиях, опубликованных в 2012 и 2013 гг., не было показано превосходства закрытия ООС перед медикаментозной терапией для вторичной профилактики у пациентов с КИ и ООС [10–12]. В 2017 г. эндоваскулярная профилактика при ИИ, ассоциированном с ООС, значительно укрепила свои позиции [13–16]. Новые исследования с положительными результатами характеризовались другим дизайном с точки зрения подходов к диагностике, медикаментозной терапии и продолжительности последующего наблюдения. Совершенствование диагностического поиска при КИ, тщательное исключение других причин мозговой катастрофы, использование шкал оценки патогенетической значимости ООС в развитии инсульта (например, RoPE), а также установление риска ООС исходя из его морфологических характеристик служат ключевыми моментами, определяющими целесообразность направления больного на эндоваскулярную профилактику и ее долгосрочную эффективность [23].

Потенциальная роль стратификации риска на основе морфологических характеристик ООС и связанных с ними анатомических особенностей МПП продемонстрирована в исследовании DEFENSE-PFO [16]. Аневризма МПП, характеризующаяся ее гипермобильностью, являлась независимым фактором риска повторного инсульта у пациентов с ООС [15, 16].

Выполненное нами исследование подтверждает безопасность и эффективность методики эндоваскулярного за-

крытия ООС для вторичной профилактики ИИ, ассоциированного с ООС [11, 13]. Как и в исследовании DEFENSE-PFO [16], мы включали пациентов только с ООС высокого риска и большим межпредсердным шунтом и/или аневризмой МПП, поэтому можно рассчитывать на аналогичную долгосрочную пользу от выполнения вмешательства. Таким образом, в дополнение к систематической и стандартизированной оценке причин КИ, необходима морфологическая оценка ООС в качестве дополнительного критерия для повышения пользы от эндоваскулярного закрытия ООС.

Выбор соответствующего медикаментозного лечения для пациентов с КИ и ООС по-прежнему остается сложным и нерешенным вопросом. Одно из ретроспективных исследований [24] и метаанализ [25] показали, что антикоагулянтная терапия может превосходить антитромбоцитарную терапию в отношении профилактики повторного инсульта у пациентов с ООС. Сравнение пероральных антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами было выполнено в исследовании CLOSE, однако не было получено достоверных различий между группами [15]. В предыдущих исследованиях с отрицательными результатами [10–12] варфарин был включен в группу только медикаментозного лечения, тогда как в исследовании REDUCE [14] использовали только антитромбоцитарную терапию и не включали варфарин в схему медикаментозной профилактики. В исследовании DEFENSE варфарин был разрешен к включению в группу медикаментозного лечения по усмотрению лечащего невролога, и 25% пациентов в группе медикаментозного лечения продолжали получать варфарин до 1 года после рандомизации [16]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности применения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ИИ. Пока результаты данных исследований не получены, мы считаем целесообразным применение двойной антиагрегантной терапии в течение 6 мес после эндоваскулярного закрытия ООС с последующим приемом одного антиагреганта в течение 1 года – 5 лет в зависимости от факторов риска.

В нашем исследовании контрольные точки в 1, 3, 6 и 12 мес с транскраниальной доплерографией и ЧПЭхоКГ для регистрации остаточного шунтирующего кровотока были пройдены не всеми пациентами, что не позволяет достоверно судить о сроках изоляции предсердий и относится к ограничениям исследования. При прохождении всех контрольных точек можно выдвинуть предположение о более ранней изоляции предсердий у части пациентов.

Заключение. Таким образом, эндоваскулярное закрытие ООС служит эффективным и безопасным методом вторичной профилактики криптогенного эмболического инсульта у тщательно отобранных пациентов, что обосновывает необходимость более широкого внедрения примененных лечебно-диагностических подходов в отечественную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ключихина ОА, Стаховская ЛВ, Полунина ЕА и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20191190825 [Klochikhina OA, Stakhovskaya LV, Polunina EA, et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 iss. 2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20191190825 (In Russ.)].
2. Giblett JP, Abdul-Samad O, Shapiro LM, et al. Patent foramen ovale closure in 2019. *Interv Cardiol*. 2019 Feb;14(1):34-41. doi: 10.15420/icr.2018.33.2
3. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
4. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):3-12. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3-12 (In Russ.)].
5. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА, Чечеткин АО и др. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2016;(2):10-5. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Chechetkin AO, et al. Cerebral circulation disorders during dissection of the internal carotid and vertebral arteries. Diagnostic algorithm. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2016;(2):10-5 (In Russ.)].
6. Фонякин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург; 2005. [Fonyakin AV, Suslina ZA, Geraskina LA. *Kardiologicheskaya diagnostika pri ishemicheskom insul'te* [Cardiological diagnostics in ischemic stroke]. St. Petersburg; 2005 (In Russ.)].
7. Пирадов МА, Танашян ММ, Максимова МЮ, редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. ISBN 5-98322-566-9. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909 [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, editors. *Insul't: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya* [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. ISBN 978-5-00030-622-2. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909 (In Russ.)].
8. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Mar;8(3):148-60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.224. Epub 2011 Feb 1.
9. Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 (In Russ.)].
10. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):991-9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639
11. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1083-91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716
12. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1092-100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440
13. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1022-32. doi: 10.1056/NEJMoa1610057
14. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033-42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404
15. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011-21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
16. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2335-42. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046. Epub 2018 Mar 12.
17. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018 May 7;39(18):1638-49. doi: 10.1093/eurheartj/ehy121
18. Nasir UB, Qureshi WT, Jogu H, et al. Updated meta-analysis of closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Mar;20(3):187-93. doi: 10.1016/j.carrev.2018.06.001. Epub 2018 Jun 13.
19. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3182-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
20. Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 [Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 (In Russ.)].
21. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. Nov-Dec 2000;10(6):490-6. doi: 10.1159/000016119
22. Саидова МА. Чреспищеводная эхокардиография: показания, техника проведения. *Болезни сердца и сосудов*. 2007;(4):73-8. [Saidova MA. Transesophageal echocardiography: indications, technique. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2007;(4):73-8 (In Russ.)].
23. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Дробаха ВЕ и др. Криптогенный инсульт: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Drobakha VE, et al. *Kriptogennyi insul't: Rukovodstvo* [Cryptogenic stroke: Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 128 p. (In Russ.)].
24. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):907-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023
25. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015 Sep 14;36(35):2381-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv252. Epub 2015 Jul 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.08.2020/15.09.2020/20.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Огнерубов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-4781-2773>
Терещенко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-4198-0522>
Самко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1808-3484>
Арутюнян Г.К. <https://orcid.org/0000-0001-8600-3189>
Сивакова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0060-095X>
Певзнер Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-5290-0065>
Макеев М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4779-5088>
Балахонова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>
Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>
Максимова М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>
Чуприна С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2103-3771>
Ходякова Е.П. orcid.org/0000-0003-3070-8926
Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>
Щекочихин Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>
Богданова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>
Меркулов Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9875-2590>

Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта

Мехряков С.А.¹, Кулеш А.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Собянин К.В.³

¹ГАОУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ³НИУ «Высшая школа экономики», Пермь

¹Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; ²Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

³Россия, 614070, Пермь, ул. Студенческая, 38

Изучение биомаркеров предсердной кардиопатии представляется перспективным для выявления пациентов с криптогенным инсультом (КИ), при котором показан интенсивный поиск фибрилляции предсердий. Тем не менее диагностическая ценность данных маркеров и их пороговые значения требуют уточнения.

Цель исследования — представить характеристику эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации про-натрийуретического N-концевого пептида B-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови при эмболическом КИ в сравнении с кардиоэмболическим (КЭИ) и некардиоэмболическим (неКЭИ) подтипами инсульта, определить пороговые значения показателей, обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью при дифференциации КЭИ и неКЭИ.

Пациенты и методы. Обследовано 259 пациентов с ишемическим инсультом. В дополнение к стандартному обследованию проводилось вычисление показателей, отражающих функцию левого предсердия (ЛП): фракции опорожнения ЛП (left atrial emptying fraction, LAEF), функционального индекса ЛП (left atrial function index, LAFI), — и у 75 пациентов определена сывороточная концентрация NT-proBNP.

Результаты и обсуждение. Пациенты с КЭИ, в отличие от больных с КИ и неКЭИ, характеризовались значимым увеличением диаметра ЛП (4,3 [3,5; 4,5] см vs 3,7 [3,4; 4,0] см vs 3,7 [3,4; 3,9] см; $p=0,005$ и $p=0,009$ соответственно), LAVI (35,7 [30,5; 39,9] мл/м² vs 28,5 [25,6; 34,6] мл/м² vs 27,1 [24,5; 31,2] мл/м²; $p<0,001$) и уровнем NT-proBNP (559 [409; 1144] пг/мл vs 164 [65; 308] пг/мл vs 191 [63; 446] пг/мл; $p=0,002$ и $p=0,019$ соответственно), а также меньшим значением LAEF [50,3 [48,5; 51,1] % vs 54,7 [51,6; 56,6] % vs 54,9 [52,5; 56,8] %; $p<0,001$). Единственным параметром, по которому выявлены достоверные различия между всеми тремя группами (КЭИ — КИ — неКЭИ), было значение LAFI (0,24 [0,2; 0,32] ед. vs 0,37 [0,3; 0,47] ед. vs 0,40 [0,34; 0,47] ед.; $p<0,001$), с сохранением различий показателя и для двух групп КИ vs неКЭИ ($p=0,004$). В отношении дифференциации КЭИ и неКЭИ получены следующие пороговые значения биомаркеров: диаметр ЛП 41,5 мм ($p<0,001$), LAVI 36,3 мл/м² ($p<0,001$), LAEF 51,8% ($p<0,001$), LAFI 0,28 ед. ($p<0,001$), NT-proBNP 316 пг/мл ($p<0,001$). При анализе ROC-кривых и площади под кривой выявлено, что по критериям чувствительности и специфичности наиболее информативными являются LAEF (79 и 88%, AUC 0,89), NT-proBNP (67 и 91%, AUC 0,89) и LAFI (93 и 72%, AUC 0,81).

Заключение. Группы пациентов с КИ и неКЭИ сопоставимы по эхокардиографическим проявлениям предсердной кардиопатии и значениям сывороточной концентрации NT-proBNP. Перспективными биомаркерами для категоризации пациентов с КИ на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат LAEF и концентрация NT-proBNP.

Ключевые слова: предсердная кардиопатия; криптогенный инсульт; биомаркеры; эхокардиография; LAEF; NT-proBNP.

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

Для ссылки: Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Собянин КВ. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):33–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41

Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke

Mekhryakov S.A.¹, Kulesh A.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Sobyenin K.V.³

¹City Clinical Hospital Four, Perm; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Perm; ³National Research University «Higher School of Economics», Perm

¹2, KIM St., Perm 614107, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ³38, Studencheskaya St., Perm 614070, Russia

Studies of the biomarkers of atrial cardiopathy seem to be promising for identifying patients with cryptogenic stroke (CS), in which an intensive search for atrial fibrillation is indicated. Nevertheless, the diagnostic value of these markers and their threshold values require clarification.

Objective: to present the characteristics of echocardiographic markers for atrial cardiopathy and the serum concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in embolic CS versus cardioembolic stroke (CES) and non-cardioembolic stroke (non-CES) to determine the threshold values of parameters with the highest sensitivity and specificity in differentiating CES and non-CES.

Patients and methods. A total of 259 patients with ischemic stroke were examined. The standard examination additionally involved calculation of the parameters that reflected left atrial (LA) function (LAF): LA emptying fraction (LAEF), and LA functional index (LAFI). The serum NT-proBNP concentration was also determined in 75 patients.

Results and discussion. The patients with CES versus those with CS and non-CES were characterized by a considerable increase in LA diameter (4.3 [3.5; 4.5] cm vs 3.7 [3.4; 4.0] cm vs 3.7 [3.4; 3.9] cm; $p=0.005$ and $p=0.009$, respectively), LAVI (35.7 [30.5; 39.9] ml/m² vs 28.5 [25.6; 34.6] ml/m² vs 27.1 [24.5; 31.2] ml/m²; $p<0.001$) and NT-proBNP level (559 [409; 1144] pg/ml vs 164 [65; 308] pg/ml vs 191 [63; 446] pg/ml; $p=0.002$ and $p=0.019$, respectively), as well as by a lower LAEF value [50.3 [48.5; 51.1]% vs 54.7 [51.6; 56.6]% vs 54.9 [52.5; 56.8]%]; $p<0.001$). The only parameter that showed significant differences between all the three groups (CES, CS, and non-CES) was LAFI (0.24 [0.2; 0.32] units vs 0.37 [0.3; 0.47] units vs 0.40 [0.34; 0.47] units; $p<0.001$), while maintaining the differences in the values for the two groups (CS and non-CES) ($p=0.004$). The following threshold values of biomarkers were obtained for CES and non-CES; these were a LA diameter of 41.5 mm ($p<0.001$), a LAVI of 36.3 ml/m² ($p<0.001$), a LAEF of 51.8% ($p<0.001$), a LAFI of 0.28 units ($p<0.001$), and an NT-proBNP of 316 pg/ml ($p<0.001$). Analysis of the ROC curves and the area under the curve (AUC) revealed that the most informative criteria for sensitivity and specificity were LAEF (79 and 88%, AUC 0.89), NT-proBNP (67 and 91%, AUC 0.89) and LAFI (93 and 72%, AUC 0.81).

Conclusion. The CS group and non-CES one are comparable in the echocardiographic manifestations of atrial cardiopathy and in serum NT-proBNP values. LAEF and NT-proBNP concentrations are promising biomarkers to classify CS patients into potential arterio- and cardioembolic types.

Keywords: atrial cardiopathy; cryptogenic stroke; biomarkers; echocardiography; left atrial emptying fraction; NT-proBNP.

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

For reference: Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Sobyenin KV. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):33–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41

Этиология каждого третьего ишемического инсульта остается неизвестной, что ограничивает эффективность вторичной профилактики [1, 2]. Тогда как в молодом возрасте основной причиной криптогенного инсульта (КИ) служат открытое овальное окно и диссекция стенки артерии [3–6], в пожилом в качестве таковой, как правило, выступает скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [7, 8]. Несмотря на то что ФП длительное время рассматривалась в качестве непосредственной причины тромбообразования и кардиоэмболии, известно, что лишь у малой доли больных пароксизм ФП по времени совпадает с инсультом или транзиторной ишемической атакой [9]. На основании этого высказано предположение, что ФП может быть следствием предсердной дисфункции (кардиопатии), которая, в свою очередь, служит прямой причиной эмболических событий [10]. К основным биомаркерам предсердной кардиопатии относятся: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, предсердная эктопия, вариабельность зубца P на электрокардиограмме (ЭКГ), увеличение размеров левого предсердия (ЛП), особенности морфологии ушка ЛП по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, а также уровень про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) >250 пг/мл [11–13].

С практической точки зрения наиболее удобной, доступной, не требующей значительных дополнительных затрат представляется комплексная оценка эхокардиографических параметров и сывороточной концентрации NT-proBNP. Определение данных маркеров предсердной кардиопатии в рутинной клинической практике позволит очертить целевую подгруппу пациентов с КИ, которым в дополнение к стандартному обследованию может потребоваться пролонгированный мониторинг ЭКГ. Для реализации этой перспективной задачи сперва необходимо установить пороговые значения указанных маркеров, позволяющие дифференцировать кардиоэмболический инсульт (КЭИ) и некардиоэмболический инсульт (неКЭИ). Определению роли маркеров предсердной кардиопатии при эм-

болическом КИ посвящен ряд недавних исследований, в которых показана диагностическая ценность диаметра ЛП [14], индекса объема ЛП (left atrial volume index, LAVI) [15, 16], фракции опорожнения ЛП (left atrial emptying fraction, LAEF), функционального индекса ЛП (left atrial function index, LAFI) и концентрации NT-proBNP [17–19]. Внедрение этих биомаркеров в рутинную клиническую практику требует подтверждения их диагностической ценности в отечественной популяции пациентов, определения наиболее информативных показателей и, ввиду противоречивости результатов исследований, уточнения пороговых значений.

Цель исследования – представить характеристику эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP в сыворотке крови при эмболическом КИ в сравнении с КЭИ и неКЭИ, а также определить пороговые значения показателей, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциации КЭИ и неКЭИ.

Пациенты и методы. Обследовано 259 пациентов с ишемическим инсультом, в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4» г. Перми. Проводилось выборочное включение пациентов. *Критериями включения* в исследование явились: возраст от 18 до 75 лет, наличие ишемического инсульта (КЭИ на фоне постоянной формы ФП, атеротромботического, лакунарного или криптогенного), верифицированного по данным нейровизуализации. В исследование не включались пациенты старше 75 лет; с догоспитальным результатом модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) >3 баллов; с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией) и соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния; с осложненным течением инсульта. Также критерием исключения было наличие открытого овального окна.

Пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причин острого нарушения мозгового крово-

обращения (ОНМК), включавшее МРТ головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, компьютерную томографию с функцией ангиографии от дуги аорты, дигитальную субтракционную ангиографию (по показаниям), трансторакальную (ТТЭхоКГ) и, по показаниям, чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ), транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble-test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (от 24 до 72 ч).

В зависимости от этиологии инсульта пациенты разделены на три группы: 1-я группа – КИ (n=128), 2-я – КЭИ на фоне ФП (n=32) и 3-я – неКЭИ (n=99, в том числе 46 – с атеротромботическим и 53 – с лакунарным инсультом). Под КИ понимался эмболический КИ в соответствии с критериями ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) [2]. Число пациентов в каждой подгруппе заранее устанавливалось исходя из статистической мощности выборки и возможности проведения подгруппового анализа.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате PHILIPS CX50. При проведении ТТЭхоКГ стандартный протокол дополнен эхокардиографическими показателями, позволяющими оценить анатомию и функцию ЛП. Всем пациентам измерялся объем ЛП биплановым ме-

тодом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы и в конце диастолы желудочков. Данные показатели индексировались в соответствии с площадью поверхности тела пациента. Функциональная характеристика ЛП определялась при помощи двух параметров – LAEF и LAFI, которые рассчитывались по формулам [20]:

$$LAEF = ((LAESVi - LAEDVi)/LAESVi) \times 100;$$

$$LAFI = (LAEF \times LVOT-VTI)/LAESVi,$$

где LAEF – фракция опорожнения ЛП; LAESVi – конечно-систолический индекс объема ЛП; LAEDVi – конечно-диастолический индекс объема ЛП; LAFI – индекс функции ЛП; LVOT-VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ).

У части пациентов (n=75) на 4–7-й день заболевания определена концентрация NT-проBNP с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), языка программирования Python, библиотек Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку

Таблица 1. *Общая характеристика исследуемых групп*

Table 1. *General characteristics of the examined groups*

Показатель	Общая группа (n=259)	Группа 1 – КИ (n=128)	Группа 2 – КЭИ (n=32)	Группа 3 – неКЭИ (n=99)	p-value
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	66 [57; 71]	62,5 [54; 70]	70,5 [67; 76]	67 [58; 72]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,005$
Число женщин, n (%)	105 (40,5)	57 (44,5)	22 (69)	26 (26)	$p_{1-3} = 0,001$
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [24; 30]	26,9 [23,7; 30]	27,5 [25; 30]	26,9 [24; 29]	NS
Артериальная гипертензия, n (%)	247 (95,3)	119 (92,9)	32 (100)	96 (96,9)	NS
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), n (%)	92 (35,5)	26 (20,3)	21 (65,6)	45 (45,4)	$p_{1-2} < 0,001$
Стеноз инсульт-ассоциированной артерии, n (%):					
>50% или окклюзия	42 (16,2)	0	0	42 (42,4)	–
30–50%	64 (24,7)	38 (29,6)	12 (37,5)	14 (14,1)	–
<30%	28 (10,8)	15 (11,7)	2 (6,2)	11 (11,1)	–
Стеноз интракраниального сегмента инсульт-ассоциированной артерии, n (%)	4 (1,5)	0	0	4 (4,0)	–
Сахарный диабет, n (%)	57 (22)	28 (21,8)	10 (31,3)	19 (19,2)	NS
ОНМК в анамнезе, n (%)	77 (29,7)	44 (34,3)	9 (28,1)	24 (24,2)	NS
NIHSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]:					
при поступлении	6 [3; 9]	6 [3,5; 9]	6 [3,5; 11]	6 [3; 8]	NS
при выписке	2 [1; 5]	3 [0; 6,5]	2 [1; 6]	2 [1; 5]	NS
mRS, баллы Me [25-й; 75-й перцентили]:					
при поступлении	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 4]	4 [4; 5]	NS
при выписке	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	NS

Примечание. NS – различия статистически незначимы; NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья США.

Note. NS – the differences are statistically non-significant; NIHSS – US National Institutes of Health Stroke Scale.

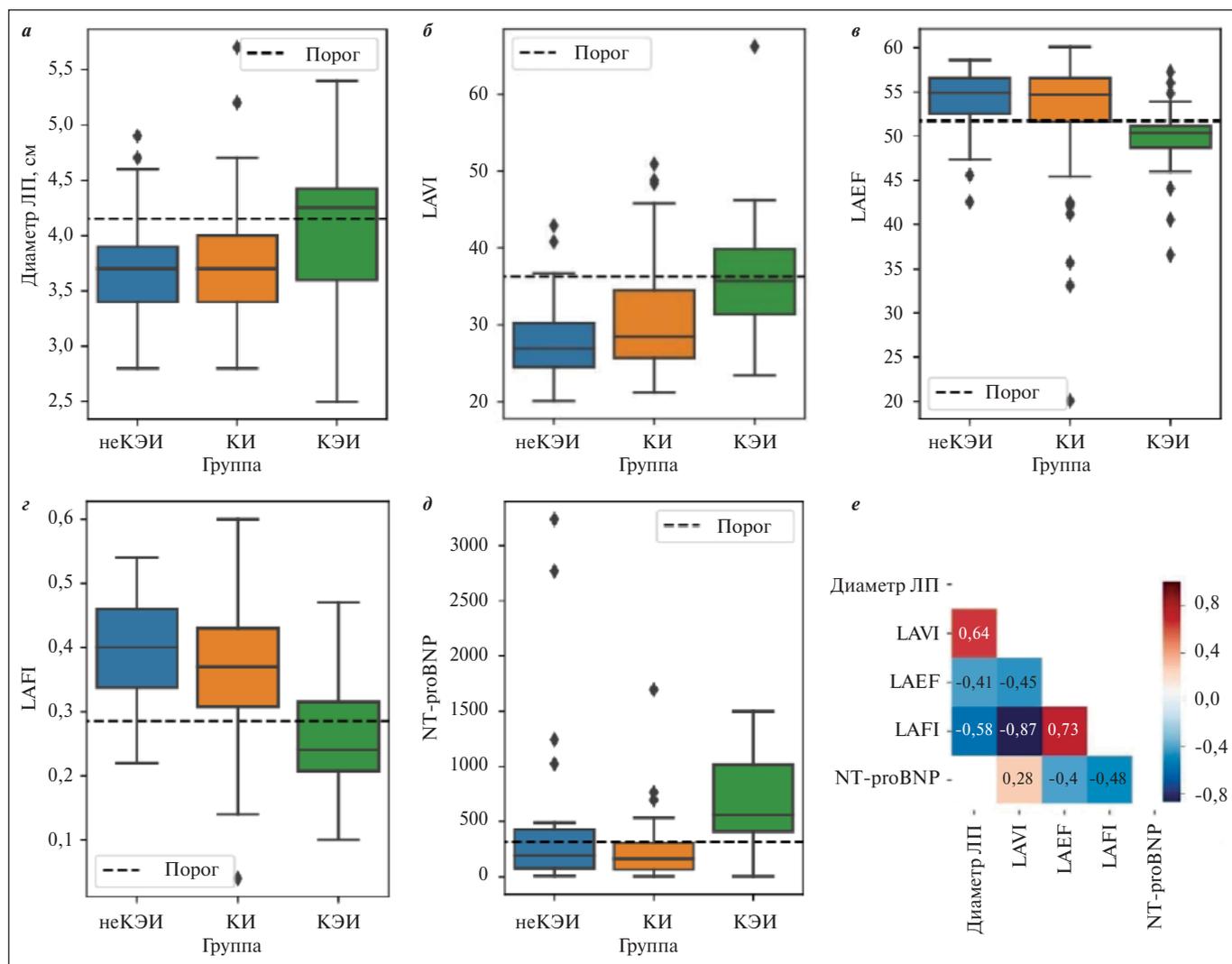


Рис. 1. Сравнительная характеристика и взаимосвязь показателей предсердной кардиопатии у пациентов трех групп. *a* – диаметр ЛП; *б* – LAVI; *в* – LAEF; *г* – LAFI; *д* – NT-proBNP; *е* – корреляционная матрица эхокардиографических маркеров и концентрации NT-proBNP, цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при $p < 0,05$

Fig. 1. Comparative characteristics and relationship of the parameters of atrial cardiopathy in patients of three groups. *a* – LA diameter; *b* – LAVI; *c* – LAEF; *d* – LAFI; *e* – NT-proBNP; *f* – the correlation matrix of echocardiographic markers and NT-proBNP concentration, the color scale corresponds to Spearman's coefficient at $p < 0.05$

выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмана. Средние величины в таблицах представлены как медиана и межквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Пороговые значения для каждого из эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации Nt-proBNP подбирались по критерию Джини, при этом строилось минимальное решающее дерево, разделяющее выборку по принадлежности к КЭИ и неКЭИ. Статистическая значимость пороговых значений оценивалась тестом Уэлча.

Результаты. При сравнительной оценке трех групп все пациенты относились к категории пожилого возраста

с преобладанием более пожилых в группе КЭИ, а более молодых – в группе КИ. Доля лиц женского пола была больше среди пациентов с КИ, в сравнении с группой неКЭИ. В группе КЭИ чаще, чем при КИ, наблюдалась ишемическая болезнь сердца. По другим клинико-функциональным параметрам группы не различались (табл. 1). Кардиальной патологии, которая могла бы послужить причиной инсульта (митральный стеноз, механические протезы, инфаркт миокарда в ближайшие 4 нед, аневризма ЛЖ и наличие пристеночных тромбов в левых камерах сердца, фракция выброса $< 35\%$), также выявлено не было.

На первом этапе в общей группе пациентов установлена взаимосвязь эхокардиографических параметров, значений NT-proBNP (рис. 1, е), после чего определены различия данных показателей между изучаемыми группами (табл. 2).

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

При развитии инсульта кардиоэмболического под- типа выявлены признаки атриомегалии по показателям диаметра ЛП, LAVI с закономерным повышением уровня NT-proBNP и снижением показателей LAEF и LAFI в сравнении с группами КИ и не- КЭИ. Важно отметить, что единст- венным параметром, по которому выявлены достоверные различия меж- ду всеми тремя группами, был LAFI (рис. 1, з). Как по среднему значению LAFI, так и по другим эхо- кардиографическим показателям, а также уровню NT-proBNP группа пациентов с КИ занимала промежу- точное положение (рис. 1, а–д).

На следующем этапе анализа подобраны пороговые значения эхо- кардиографических маркеров пред- сердной кардиопатии и concentra- ции NT-proBNP, наиболее эффектив- но разделяющие группы пациентов с КЭИ и неКЭИ по критерию Джини. Проведено построение ROC-кривых (рис. 2), вычислены значения чувст- вительности и специфичности для классификаторов, соответствующих выбранным пороговым значениям биомаркеров, результаты отражены в табл. 3.

Анализ ROC-кривых и площади под кривой (area under ROC curve, AUC) выявил, что по критериям чув- ствительности и специфичности изу- ченные показатели располагаются в следующей убывающей последова- тельности: LAEF, NT-proBNP, LAFI, LAVI и диаметр ЛП. Необходимо от- метить, что наибольшей специфич- ностью при низкой чувствительности обладает концентрация Nt-proBNP, среди эхокардиографических пока- зателей наиболее сбалансированным по критериям чувствительности и специфичности было значение LAEF.

Обсуждение. В проведенном ис- следовании изучены особенности эхо- кардиографических маркеров пред- сердной кардиопатии и NT-proBNP у пациентов с тремя вариантами ише- мического инсульта – КИ, КЭИ и не- КЭИ, которые проходили лечение в условиях Регионального сосудистого центра.

Концепция предсердной кар- диопатии (кардиомиопатии, атрио- патии) заключается в том, что под воздействием различных этиологи- ческих факторов происходит разви- тие механической дисфункции и прокоагуляционных изменений,

что приводит к возникновению инсульта, а посредством электрической дисфункции и фиброза – к возникнове- нию и прогрессированию ФП [21, 22]. В основе развития предсердной кардиопатии, как и ФП, лежит активация

Таблица 2. Сравнительная характеристика биомаркеров предсердной кардиопатии у пациентов в зависимости от подтипа инсульта, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Comparative characteristics of biomarkers for atrial cardiopathy in patients according to the subtype of stroke, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Группа 1 – КИ* (n=128)	Группа 2 – КЭИ** (n=32)	Группа 3 – неКЭИ*** (n=99)	p-value
Диаметр ЛП, см	3,7 [3,4; 4,0]	4,3 [3,5; 4,5]	3,7 [3,4; 3,9]	p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,009
LAVI, мл/м ²	28,5 [25,6; 34,6]	35,7 [30,5; 39,9]	27,1 [24,5; 31,2]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,060
LAEF, %	54,7 [51,6; 56,6]	50,3 [48,5; 51,1]	54,9 [52,5; 56,8]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
LAFI, ед.	0,37 [0,3; 0,47]	0,24 [0,2; 0,32]	0,40 [0,34; 0,47]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ <0,001
NT-proBNP, пг/мл	164 [65; 308]	559 [409; 1144]	191 [63; 446]	p ₁₋₂ =0,002 p ₂₋₃ =0,019

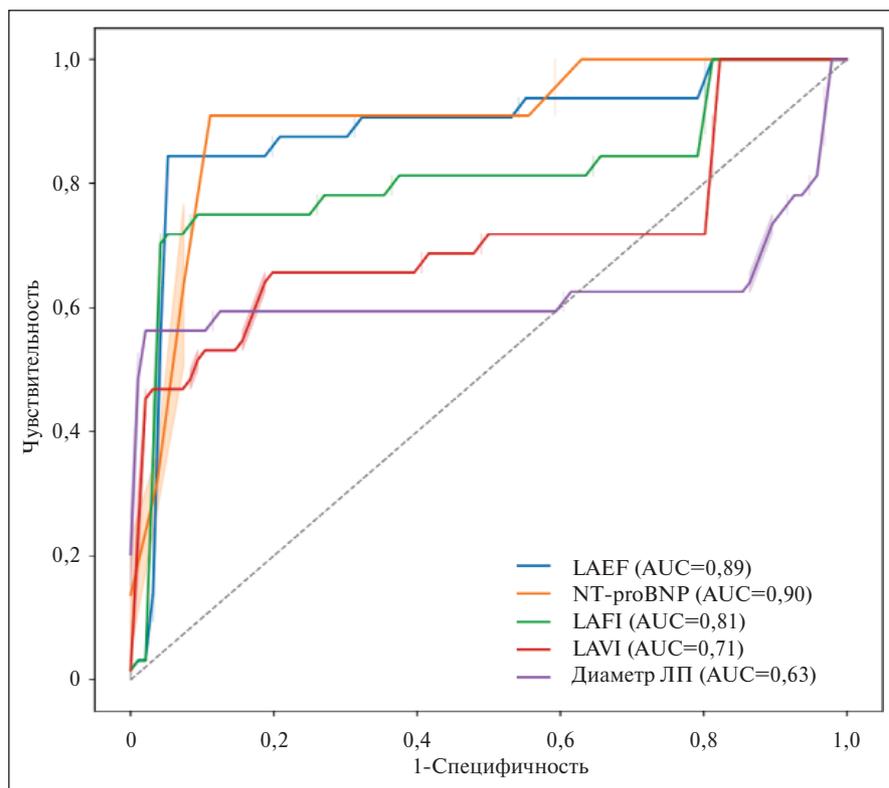


Рис. 2. ROC-кривые эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP

Fig. 2. ROC curves of echocardiographic markers for atrial cardiopathy and NT-proBNP. ROC – receiver operating characteristic

профибротического, провоспалительного потенциала и нейрогуморальных систем вследствие негативного сочетания генетической предрасположенности, факторов сердечно-сосудистого риска, что определяет электрическое и морфологическое ремоделирование миокарда ЛП, склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию [23, 24]. Предсердная кардиопатия может самостоятельно провоцировать эмболическое событие вследствие возникновения других предсердных аритмий, атриомегалии, фиброза, воспаления и нарушения свертывания [25]. Признаки предсердной кардиопатии наблюдаются примерно у 65% пациентов с КИ, и 35–45% пациентов с эмболическим КИ имеют кардиопатию без ФП [26]. Однако в настоящее время отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, которые позволили бы принять решение об инициации антикоагулянтной профилактики только на основании наличия того или иного маркера предсердной кардиопатии в отсутствие ФП. До опубликования результатов продолжающегося исследования ARCADIA [27] в силе остается прагматический подход, который подразумевает необходимость верификации ФП для назначения оральных антикоагулянтов. Поиск тромбоза ушка ЛП, который имеет место у части пациентов с признаками предсердной кардиопатии, представляется перспективным, но пока мало реализуем в рутинной практике по причине низкой доступности ЧПЭхоКГ и МРТ сердца.

В проведенном нами исследовании обнаружено, что эхокардиографические (диаметр ЛП, LAVI, LAEF и LAFI) и нейрогуморальные (NT-proBNP) показатели предсердной кардиопатии имеют максимальные отклонения при КЭИ в сравнении с неКЭИ. Согласно полученными нами данным, наиболее перспективным для дальнейшего исследования в аспекте дифференциальной диагностики подтипа инсульта представляется показатель LAFI, оказавшийся единственным параметром, по которому достоверно различались все три исследуемые группы. Промежуточное положение обсуждаемых показателей применительно к группе КИ отражает прогрессирование предсердной кардиопатии, при котором тромбогенный вклад ЛП минимален у лиц с атеротромботическим и лакунарным инсультами, становится значимым при КИ и ожидаемо максимален при кардиоэмболическом подтипе.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP в дифференциации КЭИ и неКЭИ

Table 3. Sensitivity and specificity of echocardiographic markers for atrial cardiopathy and NT-proBNP in differentiating CES and non-CES

Маркер	Порог	AUC	p-value	Чувствительность	Специфичность
LAEF, %	51,8	0,89	<0,001	0,79	0,88
NT-proBNP, пг/мл	316	0,90	<0,001	0,67	0,91
LAFI, ед.	0,28	0,81	<0,001	0,93	0,72
LAVI, мл/м ²	36,3	0,71	<0,001	0,97	0,47
Диаметр ЛП, см	4,15	0,63	<0,001	0,89	0,56

Пороговое значение диаметра ЛП, позволяющего дифференцировать КЭИ и неКЭИ с 89% чувствительностью и 56% специфичностью, составило 41,5 мм, что приближается к показателю 40 мм, который в работе К. Perlepe и соавт. (2020) [14] позволял прогнозировать выявление ФП у пациентов с эмболическим КИ в течение 10 лет наблюдения. Средние значения диаметра ЛП, полученные в указанном международном исследовании, в группах КИ и неКЭИ составившие соответственно 37 и 38,5 мм, также оказались схожими с представляемыми нами данными. Объемные показатели ЛП не были проанализированы К. Perlepe и соавт. из-за небольшого количества наблюдений, однако авторы сообщают, что значения LAVI являются более точными в сравнении с прямым линейным измерением, а его изучение может дать более точные результаты [14], что согласуется с нашими результатами.

Согласно полученным нами данным, значение LAVI оказалось значимо выше в группе КЭИ (35,7 мл/м²), тогда как между группами КИ (27,1 мл/м²) и неКЭИ (28,5 мл/м²) выявлены различия, которые не достигли уровня статистической значимости (p=0,06). В схожем по дизайну исследовании К. Jordan и соавт. (2019) [15] показатели LAVI в группе КЭИ также достоверно превышали таковые среди пациентов с неКЭИ (41,4±18,0 vs 28,6±12,2 мл/м²), хотя достоверных различий между группами КИ и неКЭИ получено не было (p=0,61). У 18,2% пациентов с КИ, которым проводился ЭКГ-мониторинг на амбулаторном этапе, зафиксирована ФП, при этом увеличенный LAVI был независимым предиктором ее появления. В исследовании Н. Kamel и соавт. (2019) [16] продемонстрировано, что LAVI в группе КИ превышает таковой среди пациентов с неКЭИ (33,3±13,6 vs 30,9±10,7 мл/м²; p=0,01), что в большей степени согласуется с нашими данными.

Особенности функциональных маркеров ЛП у пациентов с КИ изучены в значительно меньшей степени. В настоящем исследовании выявлено, что значения LAFI и LAEF снижены у пациентов с КЭИ в сравнении с КИ и неКЭИ, при этом последний маркер в данных группах также имел достоверные различия (см. табл. 2). Полученные различия функциональных маркеров ЛП при сравнении группы КЭИ с другими подтипами инсульта соответствуют результатам исследования А. Ferkh и соавт. (2019) [28], в котором LAFI и LAEF были ниже у пациентов с КЭИ (n=38) в сравнении с неКЭИ [данный подтип включал в себя преимущественно инсульт неуточненной этиологии (n=42), а также на фоне патологии крупных (n=9) и мелких артерий (n=2)]. При этом авторы показали, что LAFI ≤0,3 служит независимым предиктором КЭИ. В нашем исследовании порог LAFI, позволяющий дифференцировать КЭИ и неКЭИ, соответствовал 0,28. Интересным представляется тот факт, что, по данным А. Ferkh и соавт., объемные показатели ЛП (LAVI) и его функциональные характеристики (LAFI) достоверно различались у пациентов

с КИ и лиц группы контроля. Однако в указанном исследовании не проводилось сравнение эхокардиографических маркеров между пациентами с КИ и неКЭИ в силу немногочисленности последней подгруппы.

Выполненное нами исследование также выявило различия в сывороточной концентрации NT-proBNP между пациентами с КЭИ и КИ/неКЭИ. Пороговая величина пептида, позволяющая дифференцировать КЭИ и неКЭИ, составила 316 пг/мл, что несколько ниже значения, полученного J. Zhao и соавт. (2020) [17], – 341 пг/мл, но выше такового, определенного в работе A.C. Fonseca и соавт. (2014) [18], что может быть обусловлено особенностями используемых тест-систем.

Согласно результатам субанализа исследования Find-AFRANDOMISED, измерение концентрации BNP в первую неделю после КИ позволяет идентифицировать подгруппу пациентов, у которых пролонгированный холтеровский мониторинг ЭКГ наиболее эффективен (показатель number needed to screen снижается с 18 до 3) [29]. В то же время M. Kneihsl и соавт. (2019) [19] также показано, что измерение концентрации NT-proBNP в первые сутки КИ полезно в отборе пациентов для расширенного мониторинга сердечного ритма, тогда как его уровень <505 пг/мл характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью. Данный подход представляется нам перспективным для использования в клинической практике, но требует верификации и проспективного наблюдения в рассматриваемой когорте пациентов.

При анализе ROC-кривых и площади под кривой выявлено, что наиболее информативными по критериям чувствительности и специфичности являются LAEF, LAFI и NT-proBNP. При этом разнонаправленные значения высокой специфичности и низкой чувствительности присущи биомаркеру NT-proBNP, тогда как LAEF характеризуется сбалансированностью по приведенным критериям. Однако данный результат должен быть интерпретирован с осторожностью, так как размер выборки пациентов, у которых измерялись эхокардиографические параметры, превосходил число пациентов с оцененной концентрацией NT-proBNP. Тем не менее в настоящее время LAEF с пороговым значением 51,8% представляется наиболее перспективным маркером, который можно использовать для дифференциации КЭИ от неКЭИ, с соответственным определением кардио- или некардиофенотипа среди пациентов с КИ.

Интересным в отношении LAEF представляется понимание его физиологического смысла. Известно, что функционирование ЛП можно подразделить на три фазы (функции) [30]: функция резервуара (reservoir), трубопровода (conduit) и насоса (booster-pump). Первая фаза длится на протяжении систолы ЛЖ, когда ЛП накапливает

кровь из легочных вен. По мнению некоторых авторов [31], показатель LAEF представлен только двумя составляющими: пассивной фазой быстрого и медленного наполнения (ранняя диастола), когда ЛП функционирует как трубопровод, направляя поток крови из легочных вен в ЛЖ, и активной (поздняя диастола – систола предсердий). В позднюю диастолу ЛП при помощи сокращения мышечных волокон функционирует в качестве насоса. Так, у пациентов с нарушением релаксации ЛЖ повышение диастолического давления не только приводит к снижению пассивной функции ЛП, но и провоцирует патологическое ремоделирование в виде дилатации ЛП, расширения легочных вен с увеличением риска возникновения ФП. В ответ на это возрастает доля активной составляющей для поддержания LAEF [30]. Таким образом, нормальные значения LAEF отражают функциональную состоятельность миокарда предсердий, при которой возможна адаптивная компенсация за счет уменьшения доли пассивной составляющей, а процессы ремоделирования, связанные с ФП, несмотря на дилатацию ЛП, обратимы [31]. В то же время другие авторы [28, 32] рассматривают LAEF в качестве показателя, отражающего именно резервуарную функцию ЛП. На наш взгляд, LAEF характеризует единый процесс, ассоциированный не только с механизмом передачи крови из ЛП в ЛЖ, но и с изначальным объемом депонированной крови.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести неодинаковое число пациентов в зависимости от патогенетического подтипа инсульта; малое для подгруппового анализа число пациентов с измеренной сывороточной концентрацией NT-proBNP, а также то, что данные получены в результате обследования пациентов в одном центре: это ограничивает экстраполяцию результатов исследования на общую популяцию.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что пациенты с КИ по эхокардиографическим характеристикам предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP в сыворотке крови в большей степени схожи с группой неКЭИ (атеротромботическим и лакунарным), чем с пациентами с КЭИ, что требует дальнейшего изучения рассматриваемых групп. При этом оптимальными маркерами для категоризации пациентов с КИ на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат значение LAEF и концентрация NT-proBNP. Так, пациентам с КИ и LAEF <51,8% и/или уровнем NT-proBNP в сыворотке >316 пг/мл оптимально рекомендовать пролонгированный мониторинг сердечного ритма для поиска ФП с последующим назначением адекватной вторичной профилактики, тогда как пациентам с противоположным результатом – поиск источника артерио-артериальной эмболии.

1. Nough A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
3. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
4. Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 [Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 (In Russ.)].
5. Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 (In Russ.)].
6. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 (In Russ.)].
7. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
8. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Дробаха ВЕ и др. Криптогенный инсульт: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. doi: 10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Drobakha VE, et al. *Kriptogennyi insult: Rukovodstvo* [Cryptogenic stroke: A guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 128 p. doi: 10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128 (In Russ.)].
9. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. Epub 2014 Mar 14.
10. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323-31.
11. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, et al. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e381-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000007827. Epub 2019 Jun 25.
12. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018 Apr;49(4):980-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020059. Epub 2018 Mar 13.
13. Meisel K, Yuan Q, Fang Q, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Population with Left Atrial Dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1891-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.004. Epub 2019 Apr 26.
14. Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med*. 2020;75:30-4. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.002
15. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2019;50(8):1997-2001. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025384
16. Kamel H, Okin PM, Merkler AE, et al. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(8):1480-6. doi: 10.1002/acn3.50841
17. Zhao J, Zhang Y, Yuan F, et al. Diagnostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide for nonvalvular atrial fibrillation in acute ischemic stroke patients: A retrospective multi-center case-control study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Neurol Sci*. 2020;414:116822. doi: 10.1016/j.jns.2020.116822
18. Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke*. 2014;9(4):419-25. doi: 10.1111/ijs.12126
19. Kneihsl M, Gattringer T, Bisping E, et al. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2223-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025339
20. Sargento L, Vicente Simoes A, Longo S, et al. Left atrial function index predicts long-term survival in stable outpatients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;18(2):119-27. doi: 10.1093/ehjci/jew196. Epub 2016 Sep 27.
21. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):756-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033
22. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration [published correction appears in *Circulation*. 2020 Feb 25;141(8):e99]. *Circulation*. 2019;140(22):1834-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
23. Василец ЛМ, Григориади НЕ, Карпунина НС и др. Иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Клиническая медицина*. 2013;(5):32-4. [Vasilets LM, Grigoriadi NE, Karpunina NS, et al. Immune status in patients with ischemic heart disease with persistent atrial fibrillation. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(5):32-4 (In Russ.)].
24. Григориади НЕ, Василец ЛМ, Ратанова ЕА и др. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии. *Клиническая медицина*. 2013;(10):34-7. [Grigoriadi NE, Vasilets LM, Ratanova EA, et al. The role of inflammation and cardiac fibrosis in the onset and development of atrial fibrillation of various etiologies. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(10):34-7 (In Russ.)].
25. Elkind MSV. Atrial cardiopathy and stroke prevention. *Review. Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0

26. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM. Furie Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):527-40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
27. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-14. doi: 10.1177/1747493018799981
28. Ferkh A, Brown P, O'Keefe E, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*. 2019 Oct;26(10):1310-7. doi: 10.1111/ene.13981. Epub 2019 May 31.
29. Wasser K, Weber-Krüger M, Gröschel S, et al. Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):395-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026496. Epub 2019 Dec 9.
30. Mehrzad R, Rajab M, Spodick DH. The three integrated phases of left atrial macrophysiology and their interactions. *Int J Mol Sci*. 2014 Aug 27;15(9):15146-60. doi: 10.3390/ijms150915146
31. Chung-Chuan Chou, Hui-Ling Lee, Po-Cheng Chang, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191196. doi: 10.1371/journal.pone.0191196
32. Russo C, Jin Z, Liu R, et al. Left Atrial Volumes and Reservoir Function Are Associated With Subclinical Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;6(3):313-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.019

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.07.2020/3.10.2020/6.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Церебральный метаболизм глюкозы и когнитивные нарушения при дрожательной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона

Миллюхина И.В.^{1,2}, Хоменко Ю.Г.¹, Грачева Е.В.¹, Катаева Г.В.¹, Громова Е.А.¹

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

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9;

²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Болезнь Паркинсона (БП) — заболевание, характеризующееся выраженной фенотипической гетерогенностью. Акинетико-ригидная (АРФ) и дрожательная (ДФ) формы БП различаются не только двигательными проявлениями, но и выраженностью немоторных симптомов, в том числе когнитивных нарушений (КН). Именно в изучении проблемы гетерогенности БП кроется решение задачи создания современной персонализированной терапии этого заболевания.

Цель исследования — изучение особенностей церебрального метаболизма глюкозы при КН у больных с АРФ и ДФ БП.

Пациенты и методы. Были обследованы 69 пациентов с БП, из них 23 — с ДФ и 46 — с АРФ. Когнитивный статус оценивался с помощью краткой шкалы оценки психического статуса, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, батареи тестов лобной дисфункции, теста рисования часов. Позитронно-эмиссионная томография с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой выполнялась по стандартной методике; определялась скорость метаболизма глюкозы (СМГ) в разных полях Бродмана (ПБ).

Результаты и обсуждение. В группе АРФ, по сравнению с ДФ, наблюдалась меньшая СМГ в лобных областях — ПБ 6, 8, 9, 46 в правом полушарии и ПБ 46 в левом полушарии ($p < 0,05$). Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с СМГ в теменной и задней поясной коре (ПБ 7, 23, 26, 29, 30, 31). В группе ДФ наблюдались корреляции показателей когнитивных тестов преимущественно с СМГ в лобной и передней поясной коре (ПБ 6, 8–11, 24), а также теменной (ПБ 7) и височной коре (ПБ 22). Единственная область, СМГ в которой коррелировала с когнитивными показателями в обеих группах, — ПБ 7.

Заключение. В рамках общего паттерна снижения церебрального метаболизма глюкозы, характерного для КН при БП, выявлены два разных паттерна СМГ при АРФ и ДФ. Полученные результаты позволяют предположить существование разных механизмов патогенеза КН, ассоциированных с клиническим подтипом БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; акинетико-ригидная форма; дрожательная форма; когнитивные нарушения; позитронно-эмиссионная томография.

Контакты: Ирина Валентиновна Миллюхина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Миллюхина ИВ, Хоменко ЮГ, Грачева ЕВ и др. Церебральный метаболизм глюкозы и когнитивные нарушения при дрожательной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-42-48

Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment

in tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of Parkinson's disease

Milyukhina I.V.^{1,2}, Khomenko Yu.G.¹, Gracheva E.V.¹, Kataeva G.V.¹, Gromova E.A.¹

¹N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹9, Academician Pavlov St., Petersburg 197376, Russia; ²6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Parkinson's disease (PD) is a disease characterized by marked phenotypic heterogeneity. The akinetic-rigid (AR) and tremor-dominant (TD) types of PD differ not only in motor manifestations, but also in the severity of non-motor symptoms, including cognitive impairment (CI). It is the PD heterogeneity study that can achieve the task of creating a modern personalized therapy for this disease.

Objective: to study the characteristics of cerebral glucose metabolism in CI in patients with AR and TD PD.

Patients and methods. Examinations were made in 69 patients with PD (the TD and AR subtypes were in 23 and 46 patients, respectively). Their cognitive status was assessed using the Mini-mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, the Frontal Assessment Battery, and the Clock Drawing Test. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography was performed according to the standard procedure; glucose metabolism rate (GMR) was determined in different Brodmann areas (BA).

Results and discussion. GMR in the frontal areas (right BA 6, 8, 9, 46 and left BA 46) was lower in the AR group than in the TD one ($p < 0.05$). The severity of CI in the AR group correlated with GMR in the parietal and posterior cingulate cortex (BA 7, 23, 26, 29, 30, and 31). The TD group showed correlations of the values of cognitive tests mainly with GMR in the frontal and anterior cingulate cortex (BA 6, 8–11, 24), and in the parietal (BA 7) and temporal cortices (BA 22). The only area, in which GMR correlated with cognitive performance in both groups, was BA 7.

Conclusion. Two distinct patterns of GMR were identified in AR and TD within the general pattern of decreased cerebral glucose metabolism, which was specific for CI in PD. The findings may suggest that there are two different CI pathogenetic mechanisms associated with the clinical subtypes of PD.

Keywords: Parkinson's disease; akinetic-rigid type; tremor-dominant type, cognitive impairment; positron emission tomography.

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Miliukhina IV, Khomenko YuG, Gracheva EV, et al. Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment in tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):42–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-42-48

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием моторных нарушений и широкого спектра немоторных проявлений. Известно, что клинические проявления БП гетерогенны, при этом традиционно выделяют три формы БП: акинетико-ригидную (АРФ), дрожательную (ДФ) и смешанную. При АРФ (26–55% случаев БП) в клинической картине преобладают гипокинезия и ригидность, тремор отсутствует или представлен минимально. ДФ (8–29%) проявляется выраженным дрожательным гиперкинезом. При смешанной форме (16–66%) наблюдается сочетание всех трех основных моторных симптомов [1]. В России в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению БП основой для определения формы служит преобладающий в клинической картине дрожательный или акинетико-ригидный синдром [2]. Отсутствие четких диагностических критериев приводит к крайней степени субъективизма в определении формы, что подтверждается данными статистики, когда более 88% врачей затрудняются выделить конкретный преобладающий синдром и определяют «смешанную» форму [3]. Такой высокий процент частоты выявления смешанной формы сводит на нет саму идею выделения клинических форм для персонализированного подхода к лечению больных. Подтверждение необходимости выделения только двух основных форм БП получено в ряде исследований, демонстрирующих, что именно АРФ и ДФ имеют эпидемиологические, клинические, патоморфологические, патофизиологические различия, а при смешанной форме выявляются патофизиологические особенности и АРФ, и ДФ в той степени, в которой это находит отражение в клинической картине. Так, согласно исследованиям С. Eggers и соавт. [4] с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), при ДФ преимущественно наблюдалось повреждение нервной ткани в медиальной части компактной зоны черной субстанции, снижение уровня дофамина в латеральной части скорлупы и области хвостатого ядра, что формировало паттерн «орлиного крыла». У пациентов с АРФ выявлялись повреждения вентролатеральной части компактной зоны черной субстанции, что сопровождалось нарушением захвата дофамина в дорсальном отделе скорлупы с конфигурацией на ОФЭКТ изображения в виде «яйца».

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из наиболее частых немоторных проявлений БП и, несомненно, вносят свой вклад в формирование гетерогенности БП. Известно, что КН при ДФ менее выражены, чем у больных с АРФ [5, 6]. Показано, что для пациентов с БП с выраженным тремором менее характерны зрительно-пространственные и перцептивные расстройства, например наруше-

ние обработки изображений на скорость по сравнению с пациентами с АРФ [7]. Взаимосвязь КН с гетерогенностью заболевания и метаболизмом глюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) изучена недостаточно, а между тем изучение проблемы гетерогенности БП позволит решить вопрос о выборе персонализированной терапии.

Целью исследования было изучение особенностей церебрального метаболизма глюкозы по данным ПЭТ при КН у больных с АРФ и ДФ БП.

Пациенты и методы. Обследованы 69 пациентов с БП (стадии 1,0–3,0 по шкале Хен–Яра), разделенные на группы с АРФ (n=46) и ДФ (n=23) по методу J. Jankovic и соавт. [8] с использованием Унифицированной шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Все пациенты наблюдались в Научно-клиническом центре нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». **Критерии включения** — наличие подтвержденного диагноза в соответствии с критериями Международного общества по изучению расстройств движения (Movement Disorder Society, MDS) 2015 г. [9] и подписание пациентами информированного согласия.

Для оценки постуральных нарушений (ПН) использовалась подшкала постуральной нестабильности и нарушений ходьбы (Postural Instability and Gait Difficulty, PIGD) шкалы UPDRS. Когнитивный статус оценивался с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), теста рисования часов (ТРЧ). Всем пациентам предварительно проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для исключения таких состояний, как, например, нормотензивная гидроцефалия, способных повлиять на выраженность КН, а также значимой асимметричной гипотрофии медиальной части височной доли — нейровизуализационного критерия возможной коморбидности с болезнью Альцгеймера (БА). В исследование не включались пациенты, принимающие нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины. Клинико-эпидемиологическая характеристика групп представлена в табл. 1.

ПЭТ выполнялась в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН по стандартной методике: [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозу вводили внутривенно в дозе 4–5 мCi, через 30–40 мин проводилось сканирование длительностью 6 мин. Для оценки локальных значений скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в областях интереса, соответствующих полям Бродмана (ПБ), использовались статистическое параметрическое картирование (Statistical Parametric

Mapping, SPM-8) [10] и программа WFU PicAtlas [11]. Применялась нормализация на среднюю накопленную активность в референтной зоне – ПБ 1–4 [12].

Для статистического анализа использовались критерий Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 1. *Краткая характеристика пациентов с БП, $M \pm \sigma$*
Table 1. *Brief description of patients with PD, $M \pm \sigma$*

Показатель	Группа		p
	АРФ	ДФ	
Число пациентов, м/ж	22/24	9/14	–
Возраст, годы	63,3±8,8	63,8±9,2	0,6683
Длительность заболевания, годы	6,1±4,1	6,7±5,7	0,7218
Стадия по шкале Хен–Яра	2,3±0,5	1,9±0,6	0,0048
UPDRS III	43,4±14,5	28,9±14,6	<0,00001
UPDRS-TD	1,7±0,8	10,3±1,5	<0,00001
UPDRS-PIGD	6,8±2,0	3,0±1,5	<0,00001
MoCA, баллы	24,8±3,2	25,7±2,1	0,6421
MMSE, баллы	27,6±2,2	28,3±1,8	0,2056
FAB, баллы	14,7±2,9	15,8±1,7	0,2046
ТРЧ, баллы	8,1±1,9	8,8±1,7	0,1151
Образование, число лет обучения	12,8±1,8	13,0±2,0	0,6629

Результаты. Сравнение выраженности КН в группах АРФ и ДФ показало отсутствие статистически значимых различий в числе баллов нейропсихологических шкал, при этом в группе ДФ наблюдалась меньшая выраженность когнитивного дефицита. В группе ДФ у 56,5% пациентов показатели MoCA и MMSE были в пределах нормы, у 43,5% – соответствовали критериям умеренных КН, в группе АРФ – соответственно 47,8 и 52,2%.

Сравнение СМГ в двух группах показало, что при АРФ наблюдается меньшая СМГ в ПБ 6, 8, 9 и 46 правого (ПП) и ПБ 46 левого полушария (ЛП; $p < 0,05$).

Поскольку было установлено, что в группе АРФ стадия заболевания по шкале Хен–Яра значимо выше, для проверки, не стал ли этот факт причиной выявленных различий СМГ, пациенты были дополнительно разделены на подгруппы с ранними стадиями (1–2 балла по шкале Хен–Яра; 19 пациентов с ДФ и 23 – с АРФ) и с развернутыми стадиями ($\geq 2,5$ балла; 4 пациента с ДФ и 23 – с АРФ). По результатам когнитивных тестов, возрасту и образованию группы не различались. Малый объем подгруппы пациентов с ДФ на развернутых стадиях не позволил ответить на вопрос о взаимосвязи формы и стадии заболевания. У пациентов на развернутых стадиях в ПБ 6, 8, 9, 46, 47 ПП, ПБ 32 ЛП и ПБ 24 билатерально СМГ ниже, чем у пациентов с ранними стадиями БП, однако в эту группу вошли преимущественно пациенты с АРФ, соответственно нельзя исключить влияние формы заболевания на результат.

Согласно данным литературы [12], для БП с КН характерен особый паттерн снижения СМГ в лобной, теменной и поясной коре, который ранее выявлялся нами при обследовании пациентов с БП без разделения на формы [13]. В текущем исследовании на формы [13]. В текущем исследовании все пациенты с БП были также разделены на две подгруппы: без КН (MoCA ≥ 26 баллов) и с КН (MoCA < 26 баллов).

В подгруппе с КН наблюдалась более низкая, по сравнению с группой без КН, СМГ в ряде областей лобной, теменной и поясной коры (рис. 1)

Результаты сопоставления СМГ в разных ПБ с показателями когнитивных тестов в группах АРФ и ДФ представлены в табл. 2, 3 и, обобщенно, на рис. 2.

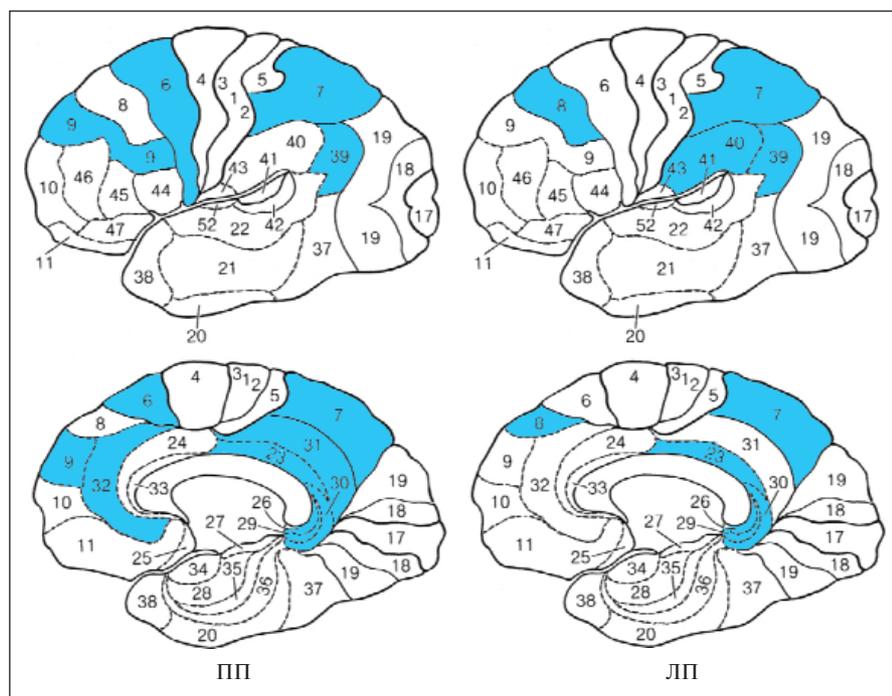


Рис. 1. ПБ, СМГ в которых была снижена в группе с КН по сравнению с группой без КН. Вверху – латеральная поверхность, внизу – медиальная поверхность (здесь и на рис. 2)

Fig. 1. BA, in which GMR was lower in the CI group that in the non-CI group. Above – lateral surface, below – medial surface (here and in Fig. 2)

Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с СМГ в теменной и задней поясной коре билатерально. В группе ДФ наблюдались корреляции нейропсихологических показателей с СМГ в лобной, передней поясной, ассоциативной теменной (ПБ 39, 40) и височной коре (ПБ 22). Единственная область, СМГ в которой коррелировала с когнитивными показателями в обеих группах, — теменная кора в ПБ 7 (билатерально).

Чтобы ответить на вопрос, не являются ли обнаруженные закономерности следствием того, что в группе АРФ наблюдалось большее число пациентов с развернутыми стадиями заболевания, чем в группе ДФ, нами были сопоставлены СМГ и результаты когнитивных тестов в подгруппах пациентов с АРФ и ДФ с ранними стадиями по шкале Хен–Яра. В группе ДФ СМГ положительно коррелировала с баллами по МоСА в ПБ 9, 10 билатерально и с баллами по MMSE в ПБ 7–10, билатерально, а в группе АРФ — с баллами по MMSE в ПБ 7 ПП, а также с баллами по MMSE и МоСА в ПБ 23 билатерально ($r=0,42-0,6$; $p<0,05$).

Обсуждение. Снижение СМГ при БП выявляется в задневисочной, теменно-затылочной ассоциативной и лимбической коре, а также в некоторых областях лобной коры [12, 13]. С. R. Smith и соавт. [14] на основании детального анализа результатов нейропсихологического тестирования предположили, что сочетание БП и БА в 33% случаев обуславливает развитие КН у пациентов с диагностированной БП, однако полученные данные нуждаются в патоморфологическом подтверждении. Выявленные нами изменения метаболизма теменно-височной коры могут служить подтверждением мультифакторного патогенеза КН при БП.

Впервые особенности СМГ у пациентов с АРФ и ДФ рассмотрели L. Zhang и соавт. [15]. При АРФ наблюдалась более низкая СМГ в теменной (ПБ 7, 39, 40), задней поясной (ПБ 31), затылочной (ПБ 17), височной коре (ПБ 20, 37) и постцентральной извилине (ПБ 3). В нашем исследовании не было достоверных различий СМГ в поясной коре и предклинье между группами, хотя выраженность снижения СМГ в этих областях коррелировала с КН. Следует отметить, что в работе [15] обследуемые существенно отличались от нашей выборки: длительность забо-

левания и количество баллов UPDRS-III пациентов были в 1,5–2 раза меньше, но показатели MMSE и FAB — выше.

Согласно нашим результатам, большая часть ПБ, СМГ в которых в группе ДФ коррелирует с баллами когни-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции СМГ и когнитивных тестов в группе АРФ

Table 2. Correlation coefficients of CGM and cognitive tests in the AR group

ПБ	Полушарие	MMSE	MoCA	FAB	TPЧ
7	ПП	0,32; $p=0,0383$	—	—	—
	ЛП	0,39; $p=0,0118$	—	—	—
23	ПП	0,37; $p=0,0176$	—	—	—
	ЛП	0,48; $p=0,0015$	0,36; $p=0,0206$	—	—
26, 29, 30	ПП	0,39; $p=0,0129$	—	—	—
	ЛП	0,37; $p=0,0168$	—	—	—
31	ПП	0,35; $p=0,0243$	—	—	—
	ЛП	0,40; $p=0,0088$	—	—	—

Таблица 3. Коэффициенты корреляции СМГ и когнитивных тестов в группе ДФ

Table 3. Correlation coefficients of CGM and cognitive tests in the TD group

ПБ	Полушарие	MMSE	MoCA	FAB	TPЧ
6	ПП	—	—	0,50; $p=0,0329$	—
	ЛП	—	—	—	—
7	ПП	0,45; $p=0,0445$	—	—	—
	ЛП	0,51; $p=0,0205$	—	—	0,52; $p=0,0193$
8	ПП	—	0,54; $p=0,0181$	—	—
	ЛП	—	—	—	0,47; $p=0,0350$
9	ПП	0,50; $p=0,0254$	0,49; $p=0,0327$	—	—
	ЛП	—	0,62; $p=0,0047$	—	—
10	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	0,49; $p=0,0342$	—	—
11	ПП	0,45; $p=0,0492$	—	—	—
	ЛП	—	—	—	—
22	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	0,50; $p=0,0289$	—	—
24	ПП	—	0,46; $p=0,0420$	—	—
	ЛП	—	—	—	—
32	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	0,46; $p=0,0461$	—	—
39	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	—	—	0,59; $p=0,0057$
40	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	0,66; $p=0,0022$	0,48; $p=0,0444$	0,52; $p=0,0120$
46	ПП	—	—	—	—
	ЛП	—	0,59; $p=0,0076$	—	—
47	ПП	0,49; $p=0,0296$	—	—	—
	ЛП	—	—	—	0,50; $p=0,0349$

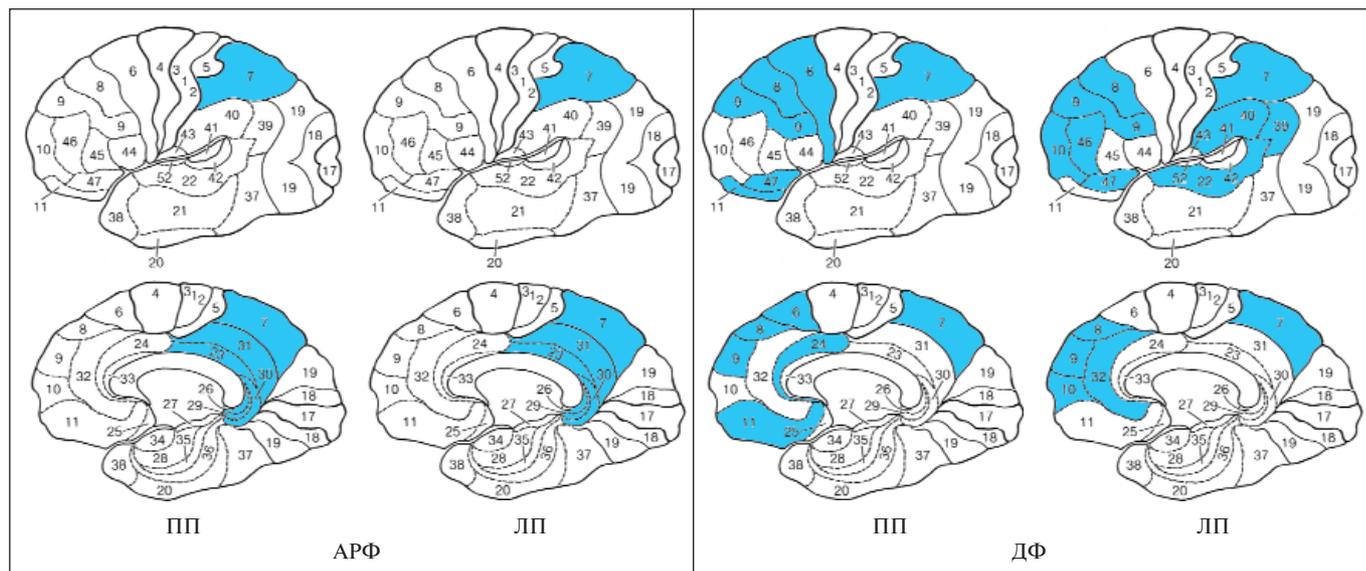


Рис. 2. ПБ, СМГ в которых коррелировала с количеством баллов по когнитивным тестам в разных группах
 Fig. 2. BA, in which GMR correlated with the values of cognitive tests in different groups

тивных тестов, входит в систему обеспечения регуляторных функций. Лобная (ПБ 8, 9, 46) и теменная кора (ПБ 39, 40) селективно активируются в тестах, для выполнения которых необходимо включение управляющих функций [16]. Обращает на себя внимание, что выявленные в группах АРФ и ДФ паттерны снижения СМГ входят в состав более общего паттерна гипометаболизма, имеющего место у пациентов с БП и КН, за исключением орбитофронтальной и височной коры, различия СМГ в которых незначимы в группах с КН и без КН. Этот общий паттерн, таким образом, как бы «распадается» на два паттерна. Различия этих двух паттернов могут быть связаны с тем, что при разных формах БП в нейродегенеративный процесс вовлекаются разные зоны коры, и это проявляется уже на ранних стадиях заболевания, что показывают различия в структуре матриц корреляций в подгруппах пациентов с АРФ и ДФ на ранних стадиях.

Патофизиология КН при БП связана как с дефицитом дофамина, так и с поражением других нейромедиаторных систем. Согласно работе С. Marras и К. R. Chaudhuri [17], при ДФ нейродегенеративные изменения менее выражены и локализуются преимущественно в областях, отвечающих за дофаминергическую нейро модуляцию, в то время как при АРФ изменения захватывают и дофаминергические, и недофаминергические пути. Большую выраженность вегетативных нарушений при АРФ связывают с нарушением норадренергической системы, преобладание тревожности и депрессии — с дисбалансом серотонина и, в меньшей степени, норадреналина; большая выраженность КН связана с холинергической системой. На возможную причину этой взаимосвязи указывают исследования активности различных структур головного мозга при БП. В частности, J. Prodoehl и соавт. [18] указывают, что для АРФ, в отличие от ДФ, по данным функциональной МРТ, характерно снижение активности дорсолатеральной префронтальной, дополнительной моторной и теменной коры, а также подкорковых структур: бледного шара, таламуса, хвостатого ядра.

В нашей работе в группе АРФ была выявлена более низкая СМГ в лобной коре (ПБ 46 билатерально и ПБ 6, 8, 9 в ПП), что частично совпадает с данными J. Prodoehl и соавт. [18]: в дорсолатеральной префронтальной коре (ПБ 46 и латеральная часть ПБ 9) и дополнительной моторной коре (ПБ 6, 8) была снижена функциональная активность. Различий СМГ в подкорковых структурах при ДФ и АРФ нами не было обнаружено. Вероятно, частичное несоответствие между полученными в разных работах результатами связано с разными методическими подходами: J. Prodoehl и соавт. [18] определяли паттерны активации структур головного мозга при выполнении двигательной пробы, а в нашей работе изучался церебральный метаболизм глюкозы по ПЭТ в состоянии покоя. Стоит подчеркнуть: оба исследования показали, что в группах АРФ и ДФ различается функциональная активность дорсолатеральной префронтальной коры и дополнительной моторной области. Согласно исследованию G. Barbagallo и соавт. [19], при АРФ имеет место снижение целостности nigro-паллидарного и фронто-стриарного путей по сравнению с ДФ, при которой они остаются сравнительно сохранными. Кроме того, при АРФ выраженность ригидности и брадикинезии коррелирует с тяжестью поражения фронто-стриарных путей. Изменения функциональной активности лобной коры и данные МРТ с функцией трактографии позволяют предположить, что снижение СМГ в группе АРФ в большей степени связано именно с формой БП, а не с тяжестью моторных проявлений.

N. I. Vohnen и соавт. [20] на основании катамнестических исследований установили, что гипометаболизм глюкозы в задней поясной и затылочной коре при БП является плохим прогностическим признаком и предшествует развитию деменции. Известно, что задняя поясная кора имеет большое значение для когнитивного функционирования, имея множество связей с другими структурами и работая как интегративный «хаб» [21]. Известно также, что эта область одной из первых поражается при БА. Очаговое повре-

ждение правой вентральной, задней поясной и ретроспленальной коры приводит к зрительно-пространственным нарушениям. Появление последних при БП, согласно исследованию J.S. Reijnders и соавт. [22], происходит параллельно с развитием ПН, которые более выражены при АРФ, что было показано и в нашем исследовании. Обнаруженная в нашей работе взаимосвязь СМГ в задней поясной коре с выраженностью КН при АРФ также согласуется с этими данными.

Расстройства процессов контроля движений высшего уровня особенно ярко проявляются в случаях смены одной двигательной программы на другую, что отражает дефект планирования, за который отвечает лобная доля [23]. Поражение лобно-подкорковых путей у пациентов с БП проявляется дизрегуляцией когнитивных функций и ПН. Учитывая, что ПН более выражены при АРФ, можно предположить, что риск развития деменции у этих пациентов выше. Действительно, выявлено, что деменция чаще развивается у лиц с двигательным фенотипом с малой выраженностью тремора, аксиальными расстройствами, ранним развитием ПН и нарушениями ходьбы. G. Alves и соавт. [24], в течение 8 лет исследовавшие 170 пациентов с БП, выявили, что при ДФ деменция развивалась только после возникновения синдрома постверальной неустойчивости, чему сопутствовали прогрессирующие КН. Авторы предполагают существование общей или параллельной невропатологической основы деменции и ПН при БП. E. Lygos и соавт. [5] выявили, что при общих равных показателях сохранности интеллекта в группе без ПН имелось снижение скорости психомоторных функций и гибкости мышления, а в группе с ПН отмечались худшие результаты

в тестах вербального обучения и зрительно-пространственного восприятия.

Существуют данные об изменении функционирования мозга в состоянии оперативного покоя в сравнимых по когнитивному статусу группах с разными формами БП [25]: у пациентов с АРФ обнаружили сниженную активность в нижней теменной и задней поясной коре ЛП, при этом уровень активации этих структур в состоянии покоя коррелировал с показателями когнитивных тестов в группе с БП, но не в контрольной группе. В нашей работе также обнаружена взаимосвязь выраженности КН с активностью задней поясной и теменной коры в группе АРФ.

Заключение. В рамках общего паттерна СМГ, характерного для пациентов с БП, осложненной КН, выявлены два паттерна СМГ при АРФ и ДФ формах БП. Выраженность КН в группе АРФ коррелировала с изменением СМГ билатерально в теменной и задней поясной коре, в группе ДФ – в лобной и передней поясной, а также ассоциативной теменной и височной коре. Примечательно, что различия СМГ при АРФ и ДФ появляются уже на ранних стадиях болезни. Полученные данные указывают на существование разных механизмов патогенеза КН, ассоциированных с клинической формой БП. Вероятно, это связано с преобладающим поражением только дофаминергических путей при ДФ, в то время как при АРФ наблюдается более обширное поражение мозга, затрагивающее как дофаминергические, так и недофаминергические пути. Для уточнения механизмов развития КН при разных формах БП необходимы дополнительные катамнестические исследования с мониторингом и с применением функциональных методов нейровизуализации разных модальностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Милуихина ИВ, Карпенко МН, Тимофеева АА, Скородец АА. Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;(8):13-8. [Miliukhina IV, Karpenko MN, Timofeeva AA, Skorodets AA. The clinical heterogeneity of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. 2014;(8):13-8 (In Russ.)].
2. Левин ОС, Иллариошкин СН, редакторы. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.: Медпресс; 2017. 336 с. [Levin OS, Illarioshkin SN, editors. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju bolezni Parkinsona* [Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Guide]. Moscow: Medpress; 2017. 336 p. (In Russ.)].
3. Сапронова МР, Шнайдер НА. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):59-64. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64 [Sapronova MR, Shnyder NA. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):59-64. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64 (In Russ.)].
4. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):416-23. doi: 10.1002/mds.23468. Epub 2011 Jan 24.
5. Lyros E, Messinis L, Papathanasopoulos P. Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur J Neurol*. 2008 Mar;15(3):262-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02046.x. Epub 2008 Jan 9.
6. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2183-9. doi: 10.1002/mds.23814. Epub 2011 Jun 9.
7. Seichepine DR, Neargarder S, Miller IN, et al. Relation of Parkinson's disease subtypes to visual activities of daily living. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Sep;17(5):841-52. doi: 10.1017/S1355617711000853. Epub 2011 Aug 4.
8. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990 Oct;40(10):1529-34. doi: 10.1212/wnl.40.10.1529
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
10. Statistical Parametric Mapping. Available from: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (accessed 10.01.2020).
11. WFU PickAtlas. Available from: http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/ (accessed 10.01.2020).
12. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015 Jun;138(Pt 6):1454-76. doi: 10.1093/brain/awv104. Epub 2015 Apr 16.
13. Хоменко ЮГ, Сусин ДС, Катаева ГВ и др. Особенности церебрального метаболизма глюкозы у больных с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(5):46-51. doi: 10.17116/jnevro20171175146-51 [Khomenko YuG, Susin DS, Kataeva GV, et al. Characteristics of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(5):46-51. doi: 10.17116/jnevro20171175146-51 (In Russ.)].

14. Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):500-8. doi: 10.1111/ane.13226. Epub 2020 Feb 27.
15. Zhang L, Li T-N, Yuan Y-S, et al. The Neural Basis of Postural Instability Gait Disorder Subtype of Parkinson's Disease: A PET and fMRI Study. *CNS Neurosci Ther*. 2016 May;22(5):360-7. doi: 10.1111/cns.12504. Epub 2016 Feb 4.
16. Kübler A, Dixon V, Garavan H. Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 2006 Aug;18(8):1331-42. doi: 10.1162/jocn.2006.18.8.1331
17. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1095-102. doi: 10.1002/mds.26510. Epub 2016 Feb 10.
18. Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, et al. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):100-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.582
19. Barbagallo G, Caligiuri ME, Arabia G, et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Sep;38(9):4716-29. doi: 10.1002/hbm.23697. Epub 2017 Jun 20.
20. Bohnen NI, Muller ML, Zatzke N, et al. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):2358-65. doi: 10.1093/brain/awr139. Epub 2011 Jun 8.
21. Leech R, Sharp DJ. Posterior cingulate cortex in cognition. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):12-32. doi: 10.1093/brain/awt162. Epub 2013 Jul 18.
22. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun;15(5):379-82. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.09.003. Epub 2008 Oct 31.
23. Милуихина ИВ, Грачева ЕВ. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):96-101. doi: 10.17116/jnevro20181186196 [Miliukhina IV, Gracheva EV. Modern views on gait impairment in Parkinson's disease and its correction. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(6):96-101. doi: 10.17116/jnevro20181186196 (in Russ.)].
24. Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1123-30. doi: 10.1002/mds.20897
25. Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex*. 2016 Aug;81:239-50. doi: 10.1016/j.cortex.2016.04.021. Epub 2016 May 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.03.2020/23.08.2020/1.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Милуихина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-6433-542X>
Хоменко Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0001-7593-499X>
Грачева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7878-7291>
Катаева Г.В. <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>
Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7723-8242>

Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: Влияние на сон

Филин А.А.¹, Тардов М.В.¹, Кунельская Н.Л.^{1,2}, Власов П.Н.³

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ²кафедра оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, ¹Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Перампанел (ПЕР) — противоэпилептический препарат (ПЭП), исследований влияния которого на сон в России не проводилось. **Цель** исследования — оценить изменения качества сна, уровня дневной сонливости и полисомнографических (ПСГ) характеристик ночного сна у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при включении ПЕР в схему терапии в качестве дополнительного ПЭП.

Пациенты и методы. В исследование вошли 12 человек в возрасте от 21 года до 49 лет (четыре мужчины и восемь женщин) с фармакорезистентной эпилепсией, получающие терапию несколькими ПЭП, которым была иницирована терапия ПЕР в качестве дополнительного ПЭП. ПСГ-исследование и анкетирование проводили до инициации терапии ПЕР и через 1 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии ПЕР через 1 мес отмечено повышение качества ночного сна в пяти случаях и снижение дневной сонливости — в шести. Картина ПСГ была стабильна у трех пациентов, ухудшилась у одного, улучшилась — у восьми.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют, что терапия ПЕР приблизительно в половине случаев улучшает качество ночного сна и снижает дневную сонливость, что подтверждается улучшением структуры ПСГ у 67% пациентов.

Ключевые слова: перампанел; фармакорезистентная фокальная эпилепсия; дневная сонливость; качество сна; полисомнография.

Контакты: Александр Александрович Филин; dr.s151@yandex.ru

Для ссылки: Филин АА, Тардов МВ, Кунельская НЛ, Власов ПН. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53

The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep

Filin A.A.¹, Tardov M.V.¹, Kunelskaya N.L.^{1,2}, Vlasov P.N.³

¹L.I. Sverzhnevsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²Acad. B.S. Preobrazhensky Department of Otorhinolaryngology, Faculty of General Medicine; N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow; ³Department of Nervous System Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow ¹18A, Zagorodnoe Highway, Build. 2, Moscow 117152, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

Perampanel (PER) is an antiepileptic drug (AED), the effects of which on sleep have not been studied in Russia.

Objective: to assess changes in the quality of sleep, the level of daytime sleepiness, and the polysomnographic (PSG) characteristics of nocturnal sleep in patients with drug-resistant focal epilepsy when PER is incorporated into the therapy regimen as an additional AED.

Patients and methods. The investigation enrolled 12 patients (4 men and 8 women) aged 21 to 49 years with drug-resistant epilepsy treated with several AEDs, who had initiated therapy with PER as an additional AED. PSG study and questioning survey were done before and 1 month after initiation of PER therapy.

Results and discussion. After one month of PER therapy, there was an increase in the quality of night sleep in 5 cases and a reduction in daytime sleepiness in 6 cases. The PSG pattern was stable in 3 patients, worsened in 1, and improved in 8.

Conclusion. The preliminary results suggest that PER therapy improves night sleep quality and reduces daytime sleepiness in about half of the cases, as evidenced by the improved PSG pattern in 67% of patients.

Keywords: perampanel; drug-resistant focal epilepsy; daytime drowsiness; sleep quality; polysomnography.

Contact: Aleksandr Aleksandrovich Filin; dr.s151@yandex.ru

For reference: Filin AA, Tardov MV, Kunelskaya NL, Vlasov PN. The use of perampanel in drug-resistant focal epilepsy: its effect on sleep. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53

Нарушения сна у пациентов с эпилепсией возникают чаще, чем в общей популяции, однако данные в этой области неполны, особенно в отношении инсомнии [1–6]. Нарушения ночного сна, как правило, сопровождаются повышенной дневной сонливостью и ухудшают качество жизни. Известно, что инсомния при эпилепсии служит независимым фактором повышения дневной агрессии [7], а также мощным фактором провокации эпилептических приступов [2]. В числе побочных эффектов многих противоэпилептических препаратов (ПЭП), не исключая группу новейших, присутствует влияние на сон [8–10]. При введении в схему терапии любого ПЭП дневная сонливость обычно интерпретируется врачами-эпилептологами как нежелательное явление (НЯ) препарата, однако она может служить проявлением синдрома беспокойных ног, сонного апноэ, метаболического синдрома, невроза, депрессии и других состояний и не быть связана с применением ПЭП [1].

Перампанел (ПЕР) – это ПЭП с уникальным механизмом действия, первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист ионотропных AMPA-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона, имеющий принципиально отличный от прочих ПЭП механизм действия. Препарат применяется в составе дополнительной терапии при лечении тонико-клонических приступов – фокальных и фокальных с переходом в билатеральные, а также первично-генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов у лиц в возрасте старше 12 лет. В России опыт применения ПЕР в клинической практике неоднократно обсуждался на страницах периодических изданий [11, 12]. По результатам большинства публикаций, одно из наиболее частых НЯ при применении ПЕР – дневная сонливость, однако сомнологические исследования показали отсутствие отрицательного влияния ПЕР на сон [13, 14] и даже улучшение качества сна [15], особенно при сочетании ПЕР с антидепрессантами или анксиолитиками [16]. В Российской Федерации подобные исследования не проводились.

Цель исследования – оценить изменения качества сна, уровня дневной сонливости и полисомнографических (ПСГ) характеристик ночного сна у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при включении ПЕР в схему терапии в качестве дополнительного ПЭП.

Таблица 1. *ПЭП, исходно применяемые у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (n=12)*

Table 1. *Initially used AEDs in patients with drug-resistant epilepsy (n=12)*

Препарат	Число пациентов, n (%)
Вальпроевая кислота	6 (50)
Карбамазепин	3 (25)
Топирамат	4 (33,3)
Левитирацетам	2 (16,6)
Окскарбазепин	4 (33,3)
Прегабалин	1 (8,3)

Пациенты и методы. Обследовано 12 пациентов (мужчин – 4, женщин – 8) в возрасте от 21 года до 49 лет с фармакорезистентной эпилепсией (в трех случаях – фокальная неизвестной этиологии и в 9 – фокальная структурная). Диагноз был поставлен на основании данных клинического, нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования. Длительность анамнеза по заболеванию составила от 3 до 28 лет. Базовая терапия у 8 пациентов включала три ПЭП, у 4 пациентов – два ПЭП, у одной пациентки был установлен стимулятор блуждающего нерва. Спектр ПЭП представлен в табл. 1. ПЕР применялся в дозе 4–8 мг/сут.

Всем пациентам в стационаре проводилось стандартное ПСГ-исследование до инициации терапии ПЕР и через 1 мес от начала лечения. В те же сроки проводили анкетирование по Эпвортской шкале дневной сонливости (Epworth Sleepiness Scale), по опроснику качества сна (Питтсбургский опросник в модификации Я.И. Левина) и по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Результаты. В 7 из 12 наблюдаемых случаев прием ПЕР в течение 1 мес привел к сокращению количества приступов более чем на 50%. При этом НЯ в виде преходящей тошноты отмечены только у одного пациента.

Исходно 9 пациентов предъявляли жалобы на плохое качество сна: у двоих наблюдалось затруднение засыпания, у троих – частые ночные пробуждения и тревожные сновидения и у четверых – затруднение засыпания и частые ночные пробуждения. В соответствии с жалобами и данными анкетирования у двух пациентов диагностирована инсомния инициации сна, у трех пациентов – поддержания сна и у четырех – инсомния инициации и поддержания сна. Во всех случаях инсомния носила вторичный характер по отношению к эпилепсии или коморбидным эмоциональным расстройствам.

В результате анкетирования по HADS у одной пациентки был диагностирован субклинический уровень тревоги (9 баллов по шкале тревоги) и у двух женщин – клинически выраженная тревога (12 и 14 баллов по шкале тревоги соответственно). После введения в схему терапии ПЕР никто из участников исследования не отметил субъективного ухудшения качества сна. Наоборот, по данным анкетирования было выявлено улучшение ряда характеристик сна: в пяти случаях – повышение показателя качества ночного сна, в шести – снижение показателя дневной сонливости при неизменном уровне тревоги.

ПСГ-характеристики до начала лечения у двух пациентов соответствовали норме, а у остальных десяти отмечено нарушение структуры сна в виде нарушения цикличности и уменьшения доли медленноволнового сна либо полного отсутствия последнего. На фоне лечения ПЕР полиграфическая картина не изменилась у трех пациентов, в одном случае отмечено ухудшение в виде уменьшения продолжительности медленноволнового сна (пациентка с депрессией), а у остальных отмечены признаки улучшения в виде нормализации структуры сна, сокращения времени засыпания, уменьшения количества спонтанных ночных пробуждений и ЭЭГ-активаций, увеличения доли медленноволнового сна. Следует отметить, что ни у одного пациента длительность медленноволнового сна (N3) не достигла нормативных значений. Положительное влияние ПЕР

на характеристики сна демонстрирует следующий клинический случай.

Пациент П., 49 лет, предприниматель. С 31 года отмечает фокальные клонические приступы в правой руке без потери сознания, периодически переходящие в билатеральные тонико-клонические судорожные приступы бодрствования и сна.

Лекарственный анамнез: карбамазепин, вальпроевая кислота, лакосамид, на фоне приема которых фокальные моторные приступы в правой руке отмечались практически ежедневно, билатеральные тонико-клонические приступы — до двух раз в месяц. С июня по декабрь 2019 г. пациент принимал левитирацетам 2000 мг/сут и лакосамид 300 мг/сут с положительной динамикой в виде уменьшения частоты фокальных моторных приступов в правой руке до четырех-пяти в неделю и билатеральных тонико-клонических приступов до одного раза в месяц. В связи с непереносимостью лакосамида (невестибулярное головокружение и шаткость при ходьбе) препарат был отменен, добавлен ПЕР в максимальной суточной дозировке 8 мг перед сном. На фоне данной терапии отмечено уменьшение частоты фокальных тонико-клонических приступов в правой руке до одного-двух в неделю, билатеральные тонико-клонические приступы прекратились полностью.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от сентября 2019 г.: впервые выявлены МР-признаки аномалии развития коры в левой теменной доле по типу фокальной кортикальной дисплазии (II тип).

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг от сентября 2019 г.: зарегистрировано преходящее тета-дельта замедление в височно-теменных отделах левого полушария (Т3–Т5). Регионарная эпилептиформная активность типа «острая волна» той же локализации, низкого индекса.

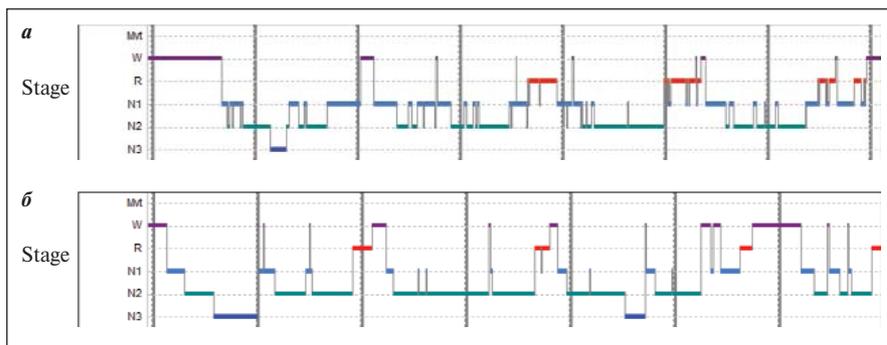
Неврологический статус без патологии.

Диагноз: структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными клоническими приступами в правой руке без изменения сознания с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы сна и бодрствования.

Затрудненное засыпание и частые ночные пробуждения также беспокоили пациента на протяжении длительного периода времени, существенно снижая качество жизни, в связи с чем пациент обратился к сомнологу в Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского. В лаборатории патологии сна проводилось анкетирование по Эпвортской шкале дневной сонливости, опроснику качества сна, HADS. До и через 1 мес после начала терапии ПЕР было проведено стандартное ПСГ-исследование.

Таблица 2. Динамика показателей анкетирования и ПСГ-исследования пациента П. при применении ПЕР
Table 2. PER-induced changes in the indicators of questionnaire surveys and polysomnographic studies in patient P.

Показатели	До лечения	После 1 мес терапии	Нормальные показатели
Анкетирование:			
дневная сонливость (Эпвортская шкала), баллы	12	7	10–15
качество ночного сна (шкала Я.И. Левина) баллы	18	24	21–24
HADS, баллы	4	4	До 7
ПСГ-исследование:			
время засыпания, мин	38	14	До 30
эффективность сна, доля от времени в постели, %	69,1	80,5	>85%
стадии сна (N1; N2; N3; REM),	21; 36;	10; 48;	<5; 45–55;
доля от времени сна, %	2; 12	9; 14	15–23; 20–25
индекс ЭЭГ-активаций, число событий в час	34,6	18,1	<21



Гипнограммы пациента П. до (а) и на фоне лечения ПЕР (б). Четко прослеживается улучшение структуры гипнограммы! Patient P.'s hypnograms before (a) and during (b) PER treatment. The improved hypnogram pattern is clearly visible

Через 1 мес от начала терапии пациент отметил улучшение качества сна и снижение дневной сонливости. Данные анкетирования и результаты ПСГ представлены в табл. 2, гипнограммы до и после лечения ПЕР — на рисунке.

Данные анкетирования пациента и ПСГ-исследования позволили зарегистрировать уменьшение длительности засыпания до 14 мин (норма), возрастание эффективности сна до 80,5% (при норме >85%), а также улучшение структуры сна за счет возрастания доли медленноволновой стадии сна (N3) более чем в 4 раза (до 9% при норме 15–23%) и уменьшения индекса ЭЭГ-активаций до 18,1 в час (при норме <21). Таким образом, в данном клиническом наблюдении ПЕР помимо основного противоэпилептического эффекта, выразившегося в снижении частоты фокальных приступов более чем на 50% и исчезновении билатеральных тонико-клонических приступов, также способствовал улучшению качества сна.

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

Обсуждение. Нарушения сна встречаются в популяции с высокой частотой и оказывают существенное влияние на качество жизни. В случае развития инсомнии на фоне соматического или неврологического заболевания она начинает играть самостоятельную роль в общем ходе болезненного процесса. Особенно значимой становится роль ухудшения характеристик сна при таком заболевании, как эпилепсия, поскольку плохой сон не только может провоцировать припадки, но и влияет на эмоциональную и когнитивную сферу пациента.

Таким образом, пристальное внимание фармацевтов и врачей привлекают взаимоотношения каждого нового ПЭП с процессом сна. На сегодняшний день зарубежными коллегами в нескольких нерандомизированных исследованиях продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния ПЕР на качество ночного сна [13, 14] и даже отмечен возможный положительный эффект препарата [9] в отношении характеристик сна у пациентов с фокальной эпилепсией.

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование, посвященное влиянию ПЕР на качество ночного сна у пациентов с хронической инсомнией [15]. В работе зарегистрировано достоверное и значимое улучшение показателей сна согласно опросникам, а также увеличение длительности сна в группе пациентов, получавших ПЕР в дополнение к антидепрессантам и анксиолити-

кам. Эти данные прямо указывают на возможность улучшения структуры сна под воздействием ПЕР, что для пациентов с эпилепсией, страдающих инсомнией, является ценным свойством нового ПЭП.

Данные настоящего исследования не противоречат результатам приведенных работ как по сведениям опросников, так и по объективным показателям ПСГ. Результаты анкетирования позволяют сделать вывод о том, что ПЕР приблизительно в половине случаев улучшает качество ночного сна и снижает дневную сонливость, не влияя существенно на тревогу. И показатели ПСГ (в первую очередь эффективность сна и соотношение фаз сна) свидетельствуют об улучшении структуры сна на фоне приема ПЕР в 67% случаев, что позволяет при решении вопроса о назначении ПЕР руководствоваться его свойствами не только как ПЭП, но и как препарата, способствующего нормализации сна.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой выборкой, разнородным характером форм эпилепсии у обследованных пациентов и фоновой политерапией. Возможно, улучшение характеристик сна не связано с действием ПЕР на ПСГ, а опосредуется общим положительным влиянием и достижением контроля над приступами. Тем не менее важно наличие объективных показателей, подтверждающих улучшение структуры и качества сна при применении ПЕР. Работа по данной тематике будет продолжена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ЯИ, Тарасов БА. Эпилепсия и сон. В кн.: Незнанов НГ, редактор. Эпилепсия. Санкт-Петербург; 2010. С. 25-284. [Levin YaI, Tarasov BA. Epilepsy and sleep. In: Neznanov NG, editor. *Epilepsiya* [Epilepsy]. St. Petersburg; 2010. P. 25-284 (In Russ.)].
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Бино; 2019. 896 p. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhen-shchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019. 896 p. (In Russ.)].
3. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res.* 2010 Aug;90(3):171-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006
4. Liu F, Wan X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):475-85. doi: 10.1080/14737175.2017.1262259
5. Malow BA. Sleep and Epilepsy. *Neurol Clin.* 2005;23(4):1127-47. doi: 10.1016/j.ncl.2005.07.002
6. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(2):171-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e31823445355
7. Lee SA, Kim HJ, Kim HW, et al. Insomnia symptoms and obesity are associated with aggression independent of depression in patients with epilepsy. *Seizure.* 2020 Jan;74:65-70. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.003. Epub 2019 Dec 3.
8. Hudson JD, Guptill JT, Byrnes W, et al. Assessment of the effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects. *Seizure.* 2015 Feb;25:155-9. doi: 10.1016/j.seizure.2014.10.012. Epub 2014 Oct 25.
9. Romigi A, Izzi F, Liguori C, et al. Effects of adjunctive perampanel on sleep quality, daytime somnolence and cognition in refractory focal epilepsy: further data. *Epilepsy Behav.* 2017;67:137-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.033
10. Cicolin A, Magliola U, Giordano A, et al. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):82-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00376.x
11. 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 [Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):47-55. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55 (In Russ.)].
12. Авакян ГН, Белоусова ЕД, Бурд СГ и др. Резолюция по итогам Форума экспертов по применению перампанела в условиях повседневной клинической практики в России. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(3):71-8. [Avakjan GN, Belousova ED, Burd SG, et al. Resolution on the results of the Forum of experts on the use of perampanel in everyday clinical practice in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya.* 2018;10(3):71-8 (In Russ.)].
13. Gonzalez-Cuevas M, Romero O, Toledo M, et al. Effect of adjunctive perampanel on the quality of sleep and daytime somnolence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 Oct;63:57-62. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.10.002. eCollection 2017.
14. Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Miro-Llado J, et al. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav.* 2016 Oct;63:57-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.08.004. Epub 2016 Aug 24.
15. Rocamora R, Alvarez I, Chavarria B, et al. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure.* 2020 Feb 10;76:137-42. doi: 10.1016/j.seizure.2020.01.021. Online ahead of print.
16. Abenza-Abildua MJ, Suarez-Gisbert E, Thuissard-Vasallo IJ, et al. Perampanel in chronic insomnia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 May;192:105724. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105724. Epub 2020 Feb 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.09.2020/30.10.2020/7.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai. Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

The paper has been published with financial support from Eisai. The authors are solely responsible for the content of the article and for editorial decisions. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Филин А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9854-357X>
Тардов М.В. <https://orcid.org/0000-0002-6673-5961>
Кунельская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1001-2609>
Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2132-9679>

Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков

Жиляева Т.В.¹, Акимова Е.В.¹, Благодранова А.С.¹, Мазо Г.Э.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²отделение эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Персонализированная медицина подразумевает подбор терапии пациентам с учетом оценки генетических факторов риска развития побочных эффектов. Согласно результатам ряда исследований, при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах ферментов фолатного метаболизма. Роль SNP ключевых ферментов фолатного цикла в развитии экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков до сих пор не изучена, хотя есть данные об их ассоциации с другими двигательными нарушениями.

Цель исследования – проанализировать ассоциацию между носительством аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией.

Пациенты и методы. В исследование включен 61 пациент с шизофренией (F20 в соответствии с критериями МКБ-10). Все пациенты принимали антипсихотики не менее 7 дней в стационаре, обследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами с последующей детекцией в режиме реального времени на носительство аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G. Для оценки выраженности экстрапирамидных симптомов применялась стандартизованная шкала Симпсон–Ангуса (SAS), результаты ПЦР-анализа при обследовании не были известны.

Результаты и обсуждение. У пациентов с носительством низкофункционального аллеля T в локусе 677 гена ключевого фермента фолатного цикла MTHFR выраженность экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков оказалась статистически значимо более высокой, чем у носителей «дикого» генотипа: $13,27 \pm 5,10$ против $9,84 \pm 6,03$ балла SAS соответственно ($t = -2,40$; $p = 0,020$). Кроме того, с выраженностью экстрапирамидных симптомов ассоциировано носительство «дикого» аллеля A SNP гена MTRR 66A>G ($F = 3,83$; $p = 0,0283$; $r_{\text{корр}} = 0,043$). Выявлена прямая умеренная корреляция количества «аллелей риска» по двум локусам с суммарным баллом по шкале SAS ($r = 0,51$; $p = 0,00017$).

Заключение. Полиморфный аллель MTHFR 677T и «дикий» аллель MTRR 66A можно рассматривать в качестве «аллелей риска» развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков.

Ключевые слова: шизофрения; антипсихотики; экстрапирамидные побочные эффекты; нарушения обмена фолатов; тетрагидробиоптерин.

Контакты: Татьяна Владимировна Жиляева; bizet@inbox.ru

Для ссылки: Жиляева ТВ, Акимова ЕВ, Благодранова АС, Мазо ГЭ. Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60

The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics

Zhilyaeva T.V.¹, Akimova E.V.¹, Blagoravova A.S.¹, Mazo G.E.²

¹Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²Department of Endocrinological Psychiatry,

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹10/1; Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

Personalized medicine means the selection of therapy for patients, taking into account the assessment of genetic risk factors for side effects. A number of studies show that folate metabolism disorders, including single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes of folate-metabolizing enzymes, are more frequently detected in schizophrenic patients than in the general population. The role of SNPs of the key folate cycle enzymes in developing the extrapyramidal side effects of antipsychotics has not yet been studied, although there is evidence of their association with other movement disorders.

Objective: to analyze the association between the carriage of SNP alleles of MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G and the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia.

Patients and methods. The investigation included 61 patients with schizophrenia (according to the criteria for ICD-10 Code F20). All the patients took antipsychotics for at least 7 hospital days were examined using real-time polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific primers, followed by detection for the carriage of SNP alleles of MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G. The standardized Simpson–Angus scale (SAS) was used to evaluate the severity of extrapyramidal symptoms; the PCR test results were unknown during their examination.

Results and discussion. In the patients carrying a low-functional 677 T allele in the gene of the key folate cycle enzyme MTHFR, the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics was statistically significantly higher than in the carriers of the wild-type genotype: 13.27 ± 5.10 versus 9.84 ± 6.03 SAS scores, respectively ($t = -2.40$; $p = 0.020$). In addition, the carriage of the wild allele A of SNP in the MTRR 66A>G gene ($F = 3.83$; $p = 0.0283$; $p_{corr.} = 0.043$) is associated with the severity of extrapyramidal symptoms. There was a direct moderate correlation of the number of risk alleles at two loci with the total SAS score ($r = 0.51$; $p = 0.00017$).

Conclusion. The polymorphic allele of MTHFR 677T and the wild allele of MTRR 66A can be regarded as risk alleles for the development of extrapyramidal side effects of antipsychotics.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; extrapyramidal side effects; folate metabolism disorders; tetrahydrobiopterin.

Contact: Tatiana Vladimirovna Zhilyaeva; bizet@inbox.ru

For reference: Zhilyaeva TV, Akimova EV, Blagoravova AS, Mazo GE. The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60

Современная персонифицированная медицина подразумевает индивидуальный подбор терапии пациентам с учетом оценки рисков, в том числе принимая во внимание генетические факторы риска развития тех или иных побочных эффектов [1].

Согласно результатам ряда исследований, при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах фолатного (одноуглеродного) метаболизма. Показано, в частности, что у больных шизофренией минорный аллель T SNP метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) 677C>T встречается чаще, чем в общей популяции [2]. По результатам одного из метаанализов, наличие этого аллеля в гомозиготной форме повышает вероятность развития шизофрении на 36% по сравнению с носительством «дикого» генотипа [3]. В ряде работ было установлено, что носительство дефектного T-аллеля MTHFR 677C>T ассоциировано с тяжестью негативной симптоматики при шизофрении [4]. При носительстве данного аллеля функциональная активность фермента MTHFR снижается и развиваются биохимические нарушения (гипергомоцистеинемия, дефицит ресинтеза тетрагидробиоптерина и синтеза дофамина, дефицит метилирования и др.), которые обладают мультимодальным патогенетическим воздействием на различные ткани и органы [5, 6].

Экстрапирамидные неврологические побочные эффекты регистрируются в большей степени при применении традиционных антипсихотиков, но встречаются и при лечении атипичными антипсихотиками [7]. Исследований влияния нарушений одноуглеродного метаболизма (дефицита фолатов или генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла) на развитие симптомов нейролепсии при лечении антипсихотиками не встречается. Между тем ранее была выявлена ассоциация носительства дефектного аллеля T полиморфизма MTHFR 677C>T с кататонической [8] и негативной симптоматикой шизофрении [4]. При этом нельзя исключить влияние на оценку негативных и кататонических симптомов экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотического лечения. В развитии экстрапирамидных нейролептических расстройств частично могут принимать участие те же структуры, нейрональные сети и нейромедиаторные системы головного мозга, что и в развитии кататонических симптомов (базальные ганглии, кора полушарий; дофаминовая, глутаматная и ГАМК-ергическая системы). Дефицит фолатов способен приводить к дефициту ресинтеза тетрагидробиоптерина и синтеза дофамина,

что может лежать в основе моторных нарушений [9]. Гипергомоцистеинемия, развивающаяся при дефиците фолатов, оказывает влияние на глутаматергическую систему головного мозга, также участвующую в патогенезе двигательных расстройств; кроме того, гомоцистеин может обладать эксцитотоксичностью и принимать участие в оксидативном стрессе, а это является одним из факторов риска развития экстрапирамидных нарушений [9]. Известно, что пиридоксин, который снижает уровень гомоцистеина за счет превращения последнего в другие серосодержащие аминокислоты, используется в схемах коррекции двигательных расстройств, ассоциированных с приемом антипсихотиков [10, 11], несмотря на то что его эффективность была подтверждена лишь при поздней дискинезии в единичном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [12]. При этом другие витамины группы B (B_9 , B_{12}), участвующие в одноуглеродном обмене и утилизации гомоцистеина, до сих пор не изучались с точки зрения коррекции экстрапирамидных нейролептических расстройств.

Учитывая представленные выше факты, можно выдвигать предположение о влиянии нарушений одноуглеродного метаболизма – носительства минорных низкофункциональных аллелей генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла MTHFR 677C>T, метионинсинтазы (MTR) 2756A>G и метионинсинтазы редуктазы (MTRR) 66A>G – на риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотического лечения шизофрении.

Цель данного исследования – проанализировать ассоциацию между носительством аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов (MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G) и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты ($n = 61$), соответствующие следующим критериям: наличие установленного в соответствии с Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноза шизофрении (F20); прием антипсихотиков; пребывание в стационаре не менее 7 дней; подписание пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом №1 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Все пациенты были обследованы на носительство аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G

методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами с последующей детекцией в режиме реального времени.

На этапе пилотного исследования, в которое были включены 36 пациентов, для оценки экстрапирамидных симптомов применялись шкала Симпсон–Ангуса (SAS) [13] и шкала для оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), предназначенная для выявления поздней дискинезии [14]. В связи с тем что тенденция в различиях между подгруппами пациентов с носительством минорного аллеля Т ключевого SNP фолатного цикла MTHFR 677C>T была отмечена только по результатам оценки с использованием шкалы SAS, а по шкале AIMS результаты в подгруппах были идентичными и выраженность симптомов в баллах была минимальной (0,9 балла у пациентов с «диким» генотипом MTHFR 677CC и 0,92 балла у пациентов с носительством минорного аллеля MTHFR 677T), дальнейшее применение методики AIMS и оценка поздней дискинезии в рамках данного исследования представлялись необоснованными.

Результаты генетического тестирования были не известны исследователям, проводившим оценку двигательных расстройств («заслеплены»). Из медицинских карт ста-

ционарного больного собирались данные о медикаментозном лечении пациентов, которое они получали на момент обследования (с учетом пролонгированных инъекционных антипсихотиков, которые применялись в течение месяца до обследования). Для удобства сопоставления доз препаратов использовался пересчет дозы с учетом хлорпромазинового эквивалента.

Социально-демографическая характеристика изученной выборки представлена в таблице.

Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для обработки полученных данных использовался двухвыборочный t-тест (при сравнении двух групп), однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех групп) – если распределение данных было нормальным; критерий Манна–Уитни (при сравнении двух групп) – если распределение отличалось от нормального (возраст пациентов: $W=0,95$, $p=0,011$; дозы антипсихотиков в аминазиновом эквиваленте: $W=0,88$, $p=0,00002$). При анализе таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (Statistica 6.0, StatSoft Inc., США). При проведении множественных сравнений вносилась поправка Бенджамини–Хохберга. Для анализа корреляций применялся критерий Спирмена.

Результаты. Как видно из таблицы, группы пациентов – носителей минорного аллеля Т и «дикого» генотипа CC полиморфизма MTHFR 677C>T были сопоставимы по полу и возрасту, входящие в них пациенты получали сравнимые дозы антипсихотиков в аминазиновом эквиваленте, а также «корректоры» экстрапирамидных расстройств и антипсихотики первого поколения в аналогичных соотношениях. При этом средний балл по шкале SAS в группе пациентов с носительством аллеля Т был статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

Как можно видеть из рис. 1 (а–в), различия выраженности экстрапирамидных симптомов у носителей разных генотипов SNP MTHFR 677C>T и MTRR 66A>G статистически значимы (однофакторный дисперсионный анализ). Кроме того, можно видеть, что с большей выраженностью экстрапирамидных расстройств ассоциировано носительство не только минорного аллеля Т MTHFR 677C>T, но и «дикого» (нормального) аллеля А полиморфизма MTRR 66A>G. Носительство аллелей SNP MTR 2756A>G не ассоциировано с выраженностью экстрапирамидных симптомов. После внесения поправки Бенджамини–Хохберга на множественное тестирование (так как оценивались три разных полиморфизма) уровня $p<0,05$ достигло только значение p для SNP MTRR 66A>G ($p=0,085$

Характеристика изученной выборки и показатели выраженности экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков в группах пациентов с носительством различных аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма MTHFR 677C>T

The characteristics of the examined sample and the indicators of the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics in the groups of patients carrying different allelic variants of the single nucleotide polymorphism in MTHFR 677C>T

Показатель	Носители аллеля Т (генотипы TT, CT; n=30)	Носители генотипа CC (n=31)	Уровень значимости различий
Пол:			$\chi^2=0,01$; $p=0,92$
женщины	17	19	
мужчины	13	12	
Возраст пациентов, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	46 [31; 56]	50 [35; 58]	$Z=0,46$; $p=0,64$
Средняя эквивалентная аминазиновая доза антипсихотика, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	350 [170; 580]	325 [140; 660]	$Z=-0,12$; $p=0,91$
Число пациентов, получавших антипсихотики первого поколения, n (%)	25 (83)	28 (90)	$\chi^2=0,18$; $p=0,67$
Число пациентов, получавших корректоры экстрапирамидных расстройств, n (%)	14 (47)	12 (39)	$\chi^2=0,14$; $p=0,71$
Средний балл по шкале SAS, $M\pm SD$	13,27 \pm 5,10	9,84 \pm 6,03	$t=-2,40$; $p=0,020$

Примечание. Уровень значимости различий оценивался для качественных признаков с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2 с поправкой Йейтса), для количественных признаков – с помощью критерия Манна–Уитни (Z) или двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями (двусторонний вариант).

Note. The level of significance of differences was assessed for qualitative characteristics, by using contingency tables (χ^2 test with Yates' correction), for quantitative characteristics, by applying the Mann-Whitney test (Z test) or two-sample t-test with different variances (two-sided option).

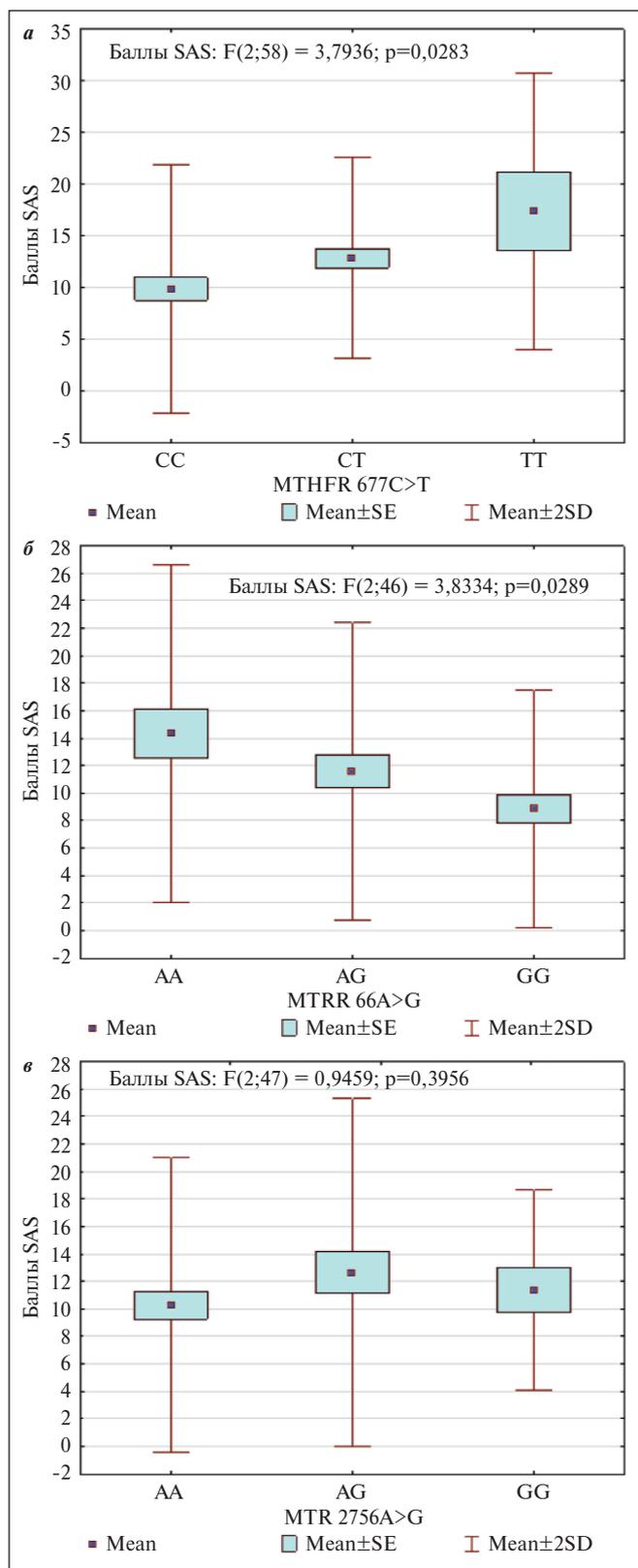


Рис. 1. Результаты обследования пациентов (SAS) с различными генотипами MTHFR 677C>T (а), MTRR 66A>G (б) и MTR 2756A>G (в)

Fig. 1. Results of examining patients with different genotypes of MTHFR 677C>T (a), MTRR 66A>G (b) and MTR 2756A>G (c), by using the Simpson-Angus Scale (SAS)

для MTHFR 677C>T; $p=0,043$ для MTRR 66A>G; $p=0,40$ для MTR 2756A>G).

Учитывая полученные результаты и расценивая аллели MTHFR 677T и MTRR 66A в качестве «аллелей риска» по развитию экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков, мы провели post hoc анализ ассоциации суммарного носительства числа этих аллелей в генотипе пациента (рис. 2), при этом выявлена прямая умеренная, статистически значимая корреляция Спирмена между количеством «аллелей риска» по двум локусам с выраженностью экстрапирамидных симптомов (суммарным баллом по SAS): $r=0,51$; $p=0,00017$.

Обсуждение. Полученные свидетельства ассоциации носительства аллеля T MTHFR 677C>T с суммарным баллом по шкале SAS подтверждают рабочую гипотезу об ассоциации нарушений обмена фолатов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. В обширных метаанализах доказано, что носительство минорного аллеля T SNP MTHFR 6677C>T сопряжено с биохимическими нарушениями в цикле обмена фолатов, такими как дефицит 5-метилтетрагидрофолата, гипергомоцистеинемия [15]. Это дополняет полученные нами ранее данные о том, что носительство аллеля T MTHFR 677C>T ассоциировано с развитием вторичных фармакогенных негативных симптомов шизофрении [16], и подтверждает, что пациенты с нарушениями обмена фолатов имеют больше побочных эффектов (в частности, экстрапирамидные симптомы).

К настоящему времени в метаанализах получены убедительные доказательства того, что полиморфизм MTHFR 677C>T ассоциирован с повышенным риском развития болезни Паркинсона [17]. Помимо этого, проводятся разрозненные исследования ассоциации других SNP ферментов фолатного цикла с развитием болезни Паркинсона, причем молекулярные механизмы до сих пор не нашли подтверждения [18]. Учитывая наличие общих фенотипических проявлений, механизмы развития экстрапирамидных симптомов при болезни Паркинсона и лекарственном паркинсонизме частично могут быть общими. Гипотетически нарушения обмена фолатов (дефицит синтеза 5-метилтетрагидрофолата

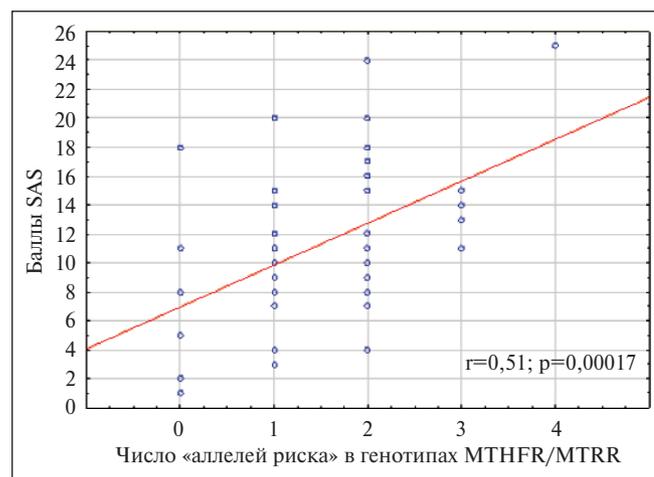


Рис. 2. Результаты обследования пациентов (SAS) и число «аллелей риска» (MTHFR 677T / MTRR 66A)
Fig. 2. Patient survey scores (by the SAS) and the number of risk alleles (MTHFR 677T/MTRR 66A)

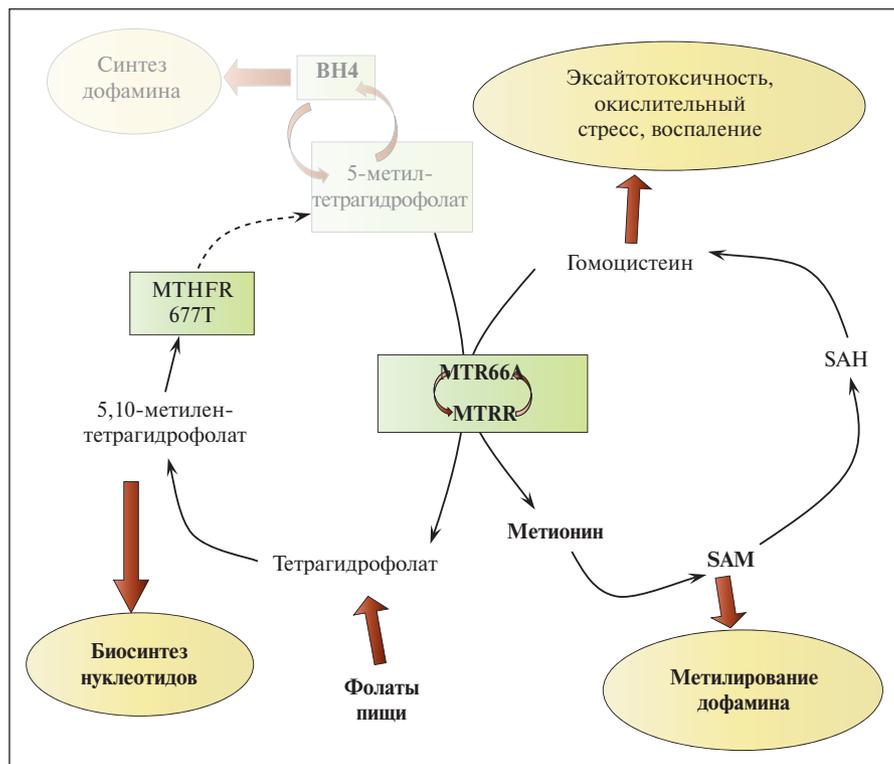


Рис. 4. Модель биохимических нарушений при носительстве MTHFR 677T и MTRR 66A.

Серым цветом обозначена дефицитарность метаболического пути у носителей указанных генетических вариантов, жирным шрифтом — его избыточность

Fig. 4. A model of biochemical disorders during carriage of MTHFR 677T and MTRR 66A.

Deficiency of the metabolic pathway in the carriers of the indicated genetic variants are shown in gray, and its redundancy is shown in bold

ти контингента пациентов. Предположительно, для оценки вклада SNP фолатного цикла в риск развития поздней дискинезии требуется обследование пациентов с большей длительностью заболевания и большим временем экспозиции к антипсихотикам в анамнезе.

Учитывая возможность коррекции нарушений фолатного обмена при носительстве минорных аллелей изучаемых SNP витаминами (фолатами и В₁₂), представляется актуальным проведение двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных интервенционных исследований со стандартизированной оценкой выраженности побочных эффектов в динамике на фоне приема фолатов у носителей аллеля MTHFR 677T, а также с оценкой биохимических маркеров (уровней гомоцистеина, тетрагид-

робиоптерина, фолатов и кобаламина плазмы) в динамике. Современные рекомендации наиболее часто предполагают совместное использование фолатов и кобаламина, однако в данном случае, учитывая полученные результаты, это не представляется обоснованным, что требует дальнейшего подтверждения.

Проведение более масштабного фармакогенетического исследования ассоциации «аллелей риска» MTHFR 677T и MTRR 66A с переносимостью антипсихотиков является весьма востребованным, так как подтверждение полученных в данном исследовании результатов позволит подбирать пациентам препараты с учетом вероятного вклада аллелей изучаемых SNP либо сопровождать назначение высокопотентных антипсихотиков приемом 5-метилтетрагидрофолата внутрь.

В пользу гипотезы о возможном влиянии нарушений одноуглеродного метаболизма на риск возникновения двигательных побочных эффектов антипсихотиков свидетельствует ряд клинических наблюдений пациентов, принимавших фолаты в дополнение к антипсихотической терапии (в рамках другого исследования [21, 22]), у которых на фоне приема фолатов отмечалась редукция экстрапирамидных симптомов, однако оценка экстрапирамидных симптомов не входила в задачи той работы и основана на общем клиническом впечатлении.

Заключение. Таким образом, у пациентов с шизофренией с наличием нарушений одноуглеродного метаболизма (в частности, носительством полиморфного аллеля T MTHFR 677C>T) повышен риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Кроме того, «аллелем риска» по развитию экстрапирамидных побочных эффектов можно считать «дикий» аллель A в локусе MTRR 66A>G. При этом возможность коррекции нарушений обмена фолатов аугментацией витаминами открывает перспективы для персонализированного снижения рисков этих побочных эффектов, что является актуальной задачей для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кибитов АО, Ивашенко ДВ, Сычев ДА. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(1):2-13. [Kibitov AO, Ivashchenko DV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2017;(1):2-13.]

2. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian J Psychiatry*. 2016 Apr;20:41-51. doi: 10.1016/j.ajp.2016.02.002. Epub 2016 Feb 15.

3. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate

reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006 Feb;11(2):143-9. doi: 10.1038/sj.mp.4001746

4. Roffman JL, Weiss AP, Purcell S, et al. Contribution of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Polymorphisms to Negative Symptoms in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;63(1):42-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.12.017. Epub 2007 Jun 1.

5. Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biochemistry (Moscow)*. 2009 Jun;74(6):589-98. doi: 10.1134/s000629790906001
6. Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.
7. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X. Epub 2008 Dec 6.
8. Жияева ТВ, Сергеева АВ, Благодрава АС и др. Полиморфизм гена обмена фолатов MTHFR677C>T и кататоническая симптоматика шизофрении. *Неврологический вестник*. 2016;48(2-С):12-6. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS, Akimova EV, Kasimova LN. Folate metabolism genetic polymorphism MTHFR 677C> T and catatonic symptoms of schizophrenia. *Neurologicheskiy vestnik*. 2016;48(2-S):12-6 (In Russ.).]
9. Жияева ТВ. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении. *Психиатрия и психотерапевтическая практика*. 2012;14(6):41-6. [Zhilyaeva TV. Disturbances of one-carbon metabolism in schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;14(6):41-6 (In Russ.).]
10. Федорова НВ, Ветехина ТН. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Москва: РМАПО; 2006. [Fedorova NV, Vetokhina TN. *Diagnostika i lecheniye neyrolepticheskikh ekstrapiramidnykh sindromov: Uchebno-metodicheskoye posobiye* [Diagnostics and treatment of neuroleptic extrapyramidal syndromes: Teaching aid]. Moscow: RMAPO; 2006 (In Russ.).]
11. Lerner V, Bergman J, Statsenko N, Miodownik C. Vitamin B6 Treatment in Acute Neuroleptic-Induced Akathisia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1550-4. doi: 10.4088/jcp.v65n1118
12. Lerner V, Miodownik C. Vitamin B6 Treatment for Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1648-54. doi: 10.4088/jcp.v68n1103
13. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
14. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis*. 1985 Jun;173(6):353-7. doi: 10.1097/00005053-198506000-00005
15. Jin H, Cheng H, Chen W, et al. An evidence-based approach to globally assess the covariate-dependent effect of the MTHFR single nucleotide polymorphism rs1801133 on blood homocysteine: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018 May 1;107(5):817-25. doi: 10.1093/ajcn/nqy035
16. Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS, Mazo GE. Secondary but not primary negative symptoms of schizophrenia are associated with carriage of minor allele of genetic polymorphism MTHFR677C>T [abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry, Poland, Warsaw, 6-9 April 2019; E-Poster Presentation, E-PP1199]. *Eur Psychiatry J Eur Psychiatr Assoc*. 2019;56 Suppl:S400.
17. Wu Y-L, Ding X-X, Sun Y-H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.006. Epub 2013 Sep 12.
18. Rozycka A, Jagodzinski PP, Kozubski W, et al. Homocysteine Level and Mechanisms of Injury in Parkinson's Disease as Related to MTHFR, MTR, and MTHFD1 Genes Polymorphisms and L-Dopa Treatment. *Curr Genomics*. 2013;14(8):534-42. doi: 10.2174/1389202914666131210210559
19. Rai V, Yadav U, Kumar P, Yadav SK. Analysis of methionine synthase reductase polymorphism (A66G) in Indian Muslim population. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):183-7. doi: 10.4103/0971-6866.116123
20. Fong CS, Shyu HY, Shieh JC, et al. Association of MTHFR, MTR, and MTRR polymorphisms with Parkinson's disease among ethnic Chinese in Taiwan. *Clin Chim Acta*. 2011 Jan 30;412(3-4):332-8. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.004. Epub 2010 Nov 8.
21. Жияева ТВ, Сергеева АВ, Касимова ЛН, Благодрава АС. Динамика когнитивных функций на фоне аугментации терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: пилотное исследование. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):147-53. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Kasimova LN, Blagonravova AS. Dynamics of cognitive functions during augmentation of folate therapy in schizophrenic patients, carriers of the MTHFR677C> T gene polymorphism: a pilot study. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):147-53 (In Russ.).]
22. Жияева ТВ, Сергеева АВ, Благодрава АС, Касимова ЛН. Опыт применения фолиевой кислоты для аугментации антипсихотической терапии шизофрении. *Медицинский альманах*. 2017;50(5):147-50. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS, Kasimova LN. Experience with folic acid augmentation in antipsychotic therapy for schizophrenia. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017;50(5):147-50 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.04.2020/25.10.2020/27.10.2020.

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 20-015-00301 А «Молекулярные механизмы нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении (разработка подходов к персонализированной коррекции)»; № 19-015-00420 А «Механизмы развития дефицита тетрагидробиоптерина при шизофрении». Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by Russian Foundation for Basic Research Grants No. 20-015-00301 A «Molecular mechanisms of one-carbon exchange disorders in schizophrenia (elaboration of approaches to personalized correction)»; No. 19-015-00420 A «Mechanisms of development of tetrahydrobiopterin deficiency in schizophrenia». 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.

Жияева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Акимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7354-467X>

Благодрава А.С. <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Картирование моторных точек мышц конечностей для таргетного введения ботулинического токсина при лечении фокальной и сегментарной спастичности

Коваленко А.П.¹, Синельников К.А.², Шамигулов В.Д.¹, Ахмедов Н.Н.¹, Шамина Е.М.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 199106,

Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, 85

Лечение спастичности остается актуальной проблемой современной нейрореабилитации. Идея таргетного введения ботулинического нейротоксина (BoNT) в моторные точки (MT) мышц приобретает все большую популярность. Но данных о расположении MT недостаточно, а методология поиска MT не отработана. Большинство сведений о MT получено на трупном материале с помощью анатомической диссекции или окрашивания по Sihler. Клинические данные о таргетном введении BoNT в MT противоречивы, что может быть следствием неточностей в определении расположения MT.

Цель исследования – с помощью электромиографии (ЭМГ) верифицировать MT мышц верхних и нижних конечностей.

Пациенты и методы. Обследовано 40 здоровых добровольцев. Выполнена антропометрия. Проведено полноценное сканирование проекции мышц верхних и нижних конечностей с использованием ЭМГ и ультразвука.

Результаты и обсуждение. Определена анатомическая локализация MT мышц верхних и нижних конечностей, участвующих в формировании паттернов спастичности. Выявлено, что расположение MT популяционно идентично, имеет незначительную девиацию в зависимости от длины конечности и не зависит от пола, возраста и доминантности конечности. Созданы оригинальные таблицы и карты локализации MT конечностей.

Заключение. Полученные данные могут повысить эффективность введения BoNT и повысить качество реабилитационных мероприятий, так как использование достоверной информации о расположении MT позволит применять таргетное введение BoNT в непосредственной близости от места биологического действия. В клинической практике это открывает окно возможностей для раннего начала реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление движения.

Ключевые слова: моторная точка мышцы; спастичность; реабилитация; ботулинический нейротоксин; электромиография; схема расположения моторных точек.

Контакты: Александр Павлович Коваленко; kvlnko73@gmail.com

Для ссылки: Коваленко АП, Синельников КА, Шамигулов ВД и др. Картирование моторных точек мышц конечностей для таргетного введения ботулинического токсина при лечении фокальной и сегментарной спастичности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):61–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-61-70

Mapping the limb muscle motor points for targeted administration of botulinum toxin in the treatment of focal and segmental spasticity

Kovalenko A.P.¹, Sinelnikov K.A.², Shamigulov V.D.¹, Akhmedov N.N.¹, Shamina E.M.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ²City Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²85, Bolshoy Prospect,

Vasilievsky Ostrov, Saint Petersburg 199106, Russia

Spasticity treatment remains an urgent problem of modern neurorehabilitation. The targeted injection of botulinum neurotoxin (BoNT) into the muscle motor points (MPs) is gaining more and more popularity. But there are insufficient data on the position of MPs, while a MP search methodology has not been worked out yet. Most information about MPs has been obtained on cadaveric material using anatomical dissection or Sihler's staining technique. Clinical data on the targeted injection of BoNT into the MPs are contradictory, which may be due to the inaccurate determination of their position.

Objective: to verify upper and lower limb muscle MPs through electromyography (EMG).

Patients and methods. Forty healthy volunteers were examined and underwent anthropometric assessment. Upper and lower limb muscle projections were completely scanned using EMG and ultrasound.

Results and discussion. The anatomical localization of MPs in the upper and lower limb muscles involved in spasticity patterns was determined. The position of MPs was found to be populationally identical, to have a slight deviation associated with the limb length, and to be unrelated to gender, age, and limb dominance. Original tables and maps for limb MP localization were created.

Conclusion. The findings can enhance the efficiency of BoNT administration and improve the quality of rehabilitation measures, since the use of reliable information on the position of MPs will allow targeted BoNT injection in the immediate vicinity of the site of biological action. In clinical practice, this opens a window of opportunity for the early initiation of rehabilitation measures aimed at restoring movement.

Keywords: muscle motor point; spasticity; rehabilitation; botulinum neurotoxin; electromyography, motor point location scheme.

Contact: Aleksandr Pavlovich Kovalenko; kvlnko73@gmail.com

For reference: Kovalenko AP, Sinelnikov KA, Shamigulov VD, et al. Mapping the limb muscle motor points for targeted administration of botulinum toxin in the treatment of focal and segmental spasticity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):61–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-61-70

Фокальная и сегментарная спастичность является основным препятствием для реабилитации пациентов с синдромом верхнего мотонейрона и имеет значительную популяционную распространенность (свыше 12 млн человек) [1]. Активное внедрение в клиническую практику ботулинотерапии стало прорывом в лечении спастичности [2]. Нарботанный опыт показывает, что эффективность инъекций ботулинического нейротоксина (БонТ) зависит в первую очередь от корректной диагностики мышц, вовлеченных в спастический паттерн, и точности инъекции в них, что достигается применением мануального мышечного тестирования и ультразвуковой навигации [3]. Вместе с тем основные положения методологии таргетного (прицельного) введения БонТ в настоящее время лишь формируются [1].

Повышение эффективности ботулинотерапии происходит по мере введения в рутинную практику методов навигации инъекции; среди них первое место в лечении спастичности отводится ультразвуку [4]. По мере решения проблемы прицельного попадания в мышцу возникает следующая цель — оптимальный выбор определенного участка мышцы, введение в который повысит эффективность БонТ [5].

Фармакодинамика препаратов БонТ заключается в пресинаптической блокаде выхода ацетилхолина в синаптическую щель, что предполагает инъекцию БонТ в область, приближенную к месту расположения концевой пластинки двигательного нерва [5–8].

Терминалы аксонов двигательных нейронов сконцентрированы в определенных участках мышц, обозначаемых как «моторные точки» (МТ) (англ. neuromuscular junctions или intramuscular motor endpoint). Их изучению положили начало работы Hugo Wilhelm von Ziemssen (1829–1902) и Charles Sherrington (1857–1952).

До недавнего времени, когда основная масса инъекций БонТ проводилась по анатомическим ориентирам, точность попадания в мышцу не превышала 40–60% [4, 9]. Но технология ботулинотерапии непрерывно развивается. С 2015 г. в рутинную практику специалистов по ботулинотерапии в России все активнее входит метод ультразвуковой навигации [4]. Возможности уверенной локации мышцы под ультразвуковым лучом позволяет ставить следующую амбициозную задачу — введение БонТ в область МТ. Это приводит к тому, что все большее число исследователей обращаются к проблеме поиска МТ в качестве мишени для БонТ.

В настоящее время исследование и верификация МТ идут двумя путями: анатомический поиск на трупном материале (табл. 1) и поиск МТ нейрофизиологическими методами (табл. 2). Анатомически МТ верифицируются при диссекции, оптической микроскопией или путем окрашивания материала по Sihler [10]. С помощью электромиографии (ЭМГ) зона расположения МТ определяется при достижении максимального мышечного сокращения при стимуляции электрическим током минимальной силы [5, 7, 11].

Значительный объем данных о МТ получают при работе на трупном материале (см. табл. 1). При этом среди научного сообщества остаются сомнения в топографическом соответствии МТ, определенных прижизненно и на трупах. Результаты работы А. Franz и соавт. [7] продемонстрировали существенную и достоверную разницу между локализацией МТ, найденных при исследованиях на трупах, и МТ, идентифицированных прижизненно при помощи ЭМГ (исследовались мышцы: Tr, LD, PM, Pmin, BB). Следует отметить,

Таблица 1. Работы по поиску МТ мышц, выполненные на трупном материале
Table 1. Muscle MP searching works done on cadaveric material

Мышца	Авторы, источник	Год
FDS	L.E. Bickerton и соавт. [12]	1997
FCU, FCR, FDS, PT	C. Roberts и соавт. [13]	2006
S, G/c	V. Parratte и соавт. [14]	2002
BB, Br	B.K. Park и соавт. [15]	2007
SCM, TP, FHL	J.H. Lee и соавт. [16–18]	2011, 2012
FDL	H.G. Kim и соавт. [19]	2015
TA	J.L. Bowden, P.A. McNulty [20]	2011
BB, Tr, LD, PM, Pmin	A. Franz и соавт. [7]	2018
TrB	Hyun Jung Koo и соавт. [21]	2019

Примечание. FDS — *m. flexor digitorum superficialis* (поверхностный сгибатель пальцев); FCU — *m. flexor carpi ulnaris* (локтевой сгибатель запястья); FCR — *m. flexor carpi radialis* (лучевой сгибатель запястья); PT — *m. pronator teres* (круглый пронатор); S — *m. soleus* (камбаловидная мышца); G/c — *m. gastrocnemius* (икроножная мышца); BB — *m. biceps brachii* (двуглавая мышца плеча); Br — *m. brachialis* (плечевая мышца); SCM — *m. sternocleidomastoideus* (грудиноключично-сосцевидная мышца); TP — *m. tibialis posterior* (задняя большеберцовая мышца); FHL — *m. flexor hallucis longus* (длинный сгибатель большого пальца стопы); FDL — *m. flexor digitorum longus* (длинный сгибатель пальцев); TA — *m. tibialis anterior* (передняя большеберцовая мышца); Tr — *m. trapezius* (трапециевидная мышца); LD — *m. latissimus dorsi* (широкая мышца спины); PM — *m. pectoralis major* (большая грудная мышца); Pmin — *m. pectoralis minor* (малая грудная мышца); TrB — *m. triceps brachii* (трехглавая мышца плеча).

Note. FDS — *m. flexor digitorum superficialis* (superficial flexor muscle of the digits); FCU — *m. flexor carpi ulnaris* (flexor muscle of the wrist); FCR — *m. flexor carpi radialis* (radial flexor muscle of the wrist); PT — *m. pronator teres* (round pronator muscle); S — *m. soleus* (soleus muscle); G/c — *m. gastrocnemius* (gastrocnemius muscle); BB — *m. biceps brachii* (biceps muscle of the arm); Br — *m. brachialis* (brachial muscle); SCM — *m. sternocleidomastoideus* (sternocleidomastoid muscle); TP — *m. tibialis posterior* (posterior tibial muscle); FHL — *m. flexor hallucis longus* (long flexor muscle of the great toe); FDL — *m. flexor digitorum longus* (long flexor muscle of the digits); TA — *m. tibialis anterior* (anterior tibial muscle); Tr — *m. trapezius* (trapezius muscle); LD — *m. latissimus dorsi* (broadest muscle of the back); PM — *m. pectoralis major* (greater pectoral muscle); Pmin — *m. pectoralis minor* (smaller pectoral muscle); TrB — *m. triceps brachii* (triceps muscle of the arm).

что существует и противоположное мнение — так, N.G. Lee и соавт. [22] не нашли достоверных отличий в расположении МТ G/c и S у здоровых добровольцев в сравнении с трупным материалом.

Сомнения в достоверности данных, получаемых с помощью анатомического поиска, дают основания все больше склоняться к выводу, что локация МТ мышц с помощью ЭМГ более актуальна для клинической практики (см. табл. 2). Это положение дало начало большому числу работ, выполненных прижизненно с помощью электростимуляции мышц.

Тем не менее многие мышцы до сих пор не верифицированы электромиографически; также имеется значительный список мышц, о МТ которых вообще нет сведений [31]. Значительный вклад в дело поиска иннервационных зон и МТ мышц внесла работа К. Saitou и соавт. 2000 г. [23], но, к сожалению, ее результаты устарели, будучи ограничены техническими возможностями того времени, и не дают полноценной информации о МТ для клинической практики. Анализ публикаций показывает: в большинстве работ, посвященных поиску МТ, используются накладные или биполярные электромиографические электроды, что является не совсем корректным, так как результатом становится определение скорее иннервационной зоны, нежели МТ. Отдельной проблемой являются частое отсутствие описания дизайна работ, недостаточное количество наблюдений и вольная трактовка результатов исследований, выполненных альтернативными методами. Например, в публикациях 2018 г. М. Кага и соавт. [32] и В. Каумак и соавт. [33] использованы данные литературы о МТ мышц, полученные на трупном материале, которые без коррекции и экспериментального подтверждения топографического соответствия перенесены в рекомендации по введению БоНТ.

Данные о клинической эффективности введения БоНТ в область МТ так же противоречивы, что неудивительно, учитывая сохраняющиеся значительные пробелы в сведениях о локализации МТ.

Впервые эффективность инъекции в проекции МТ, на 50% превосходящая по скорости развития и выраженности эффекта инъекции без учета расположения МТ, была продемонстрирована в 1993 г. С. Shaari и I. Sanders [34] и в 1998 г. М.К. Childers и соавт. [35] в экспериментах на биологическом материале, причем было доказано, что даже незначительное удаление

от МТ снижает эффективность инъекции БоНТ. Первые примеры клинического введения БоНТ в МТ были проведены с использованием препарата Диспорт®. В частности, клиническую эффективность его таргетного введения показали в своих работах J.-M. Gracies и соавт. (2002, 2008) [36, 37] на примере инъекции в ВВ и В.Г. Lapatki и соавт. (2010) [38] на примере введения в *m. extensor digitorum brevis*. Результаты исследования Т. Rekan и соавт. (2017) [31], также выполненного с использованием аботулотоксина (Диспорт®), напротив, не показали различий между таргетным

Таблица 2. Работы по поиску МТ мышц, выполненные при помощи ЭМГ

Table 2. Muscle MP searching works done using EMG

Мышца	Авторы, источник	Год
Delt, BB, BR, TrB, FCU, PT, FCR, PalL, ECU, ECRL, ECRB, ED, EP, RF, VM, VL, Srt, TnsFL, S/t, BF, TA, S, G/c, AbdH	К. Saitou и соавт. [23]	2000
SCM, ScA	D. Falla и соавт. [24]	2002
ВВ	J.-Y. Moon и соавт. [25]	2012
RF, VL, VM, S/t, S/m, BF, TP, G/c, TA, PL	A. Botter и соавт. [26], M. Gobbo и соавт. [27]	2011, 2014
Delt, Tr, LD, ES, RA, PM, Pmin, BB, TrB	M. Behringer и соавт. [28]	2014
RA, OEA	E.J. McCaughey и соавт. [29]	2014
AbdH	A. Choi и соавт. [30]	2017
ВВ, Tr, LD, PM, Pmin	A. Franz и соавт. [7]	2018
SCM, Tr, Delt, PM, BB, Br, BR, TrB, FCR, PT, FCU, FDS, FPL, ECRL, ECRB, EI, EDmin, ED, APL, RF, VL, VM, S/t, S/m, Gr, G/c, S, TP	А.П. Коваленко и соавт. [5]	2016, 2017, 2018

Примечание. Delt — *m. deltoideus* (дельтовидная мышца); BR — *m. brachioradialis* (плечелучевая мышца); PalL — *m. palmaris longus* (long palmar muscle); ECU — *m. extensor carpi ulnaris* (локтевой разгибатель запястья); ECRL — *m. extensor carpi radialis longus* (длинный лучевой разгибатель запястья); ECRB — *m. extensor carpi radialis brevis* (short radial extensor muscle of the wrist); ED — *m. extensor digitorum* (разгибатель пальцев кисти); EP — *m. extensor pollicis* (разгибатель большого пальца кисти); RF — *m. rectus femoris* (прямая мышца бедра); VM — *m. vastus medialis* (медиальная широкая мышца бедра); VL — *m. vastus lateralis* (латеральная широкая мышца бедра); Srt — *m. sartorius* (портняжная мышца); TnsFL — *m. tensor fascia latae* (напрягатель широкой фасции бедра); S/t — *m. semitendinosus* (полу сухожильная мышца); BF — *m. biceps femoris* (двуглавая мышца бедра); AbdH — *m. abductor hallucis* (мышца, отводящая большой палец стопы); ScA — *m. scalenus anterior* (передняя лестничная мышца); S/m — *m. semimembranosus* (полу перепончатая мышца); ES — *m. erector spine* (мышца, выпрямляющая позвоночник); PL — *m. peroneus longus* (длинная малоберцовая мышца); RA — *m. rectus abdominis* (прямая мышца живота); OEA — *m. obliquus externus abdominis* (наружная косая мышца живота); FPL — *m. flexor pollicis longus* (длинный сгибатель большого пальца кисти); ECRB — *m. extensor carpi radialis brevis* (короткий лучевой разгибатель запястья); EI — *m. extensor indicis* (разгибатель указательного пальца); EDmin — *m. extensor digiti minimi* (разгибатель мизинца); APL — *m. abductor pollicis longus* (длинная мышца, отводящая большой палец кисти); Gr — *m. gracillis* (тонкая мышца). Остальные обозначения — те же, что в табл. 1.

Note. Delt — *m. deltoideus* (deltoid muscle); BR — *m. brachioradialis* (brachioradial muscle); PL — *m. palmaris longus* (long palmar muscle); PalL — *m. palmaris longus* (длинная ладонная мышца); ECU — *m. extensor carpi ulnaris* (ulnar extensor muscle of the wrist); ECRL — *m. extensor carpi radialis longus* (long radial extensor muscle of the wrist); ECRB — *m. extensor carpi radialis brevis* (short radial extensor muscle of the wrist); ED — *m. extensor digitorum* (extensor muscle of the digits); EP — *m. extensor pollicis* (extensor muscle of the thumb); RF — *m. rectus femoris* (rectus muscle of the thigh); VM — *m. vastus medialis* (medial great muscle); VL — *m. vastus lateralis* (lateral great muscle); Srt — *m. sartorius* (tailor's muscle); TnsFL — *m. tensor fascia latae* (tensor muscle of the fascia lata); S/t — *m. semitendinosus* (semitendinous muscle); BF — *m. biceps femoris* (biceps muscle of thigh); AbdH — *m. abductor hallucis* (abductor muscle of the great toe); ScA — *m. scalenus anterior* (anterior scalene muscle); S/m — *m. semimembranosus* (semimembranosus muscle); PL — *m. peroneus longus* (long peroneal muscle); RA — *m. rectus abdominis* (rectus muscle of the thigh); OEA — *m. obliquus externus abdominis* (abdominal external oblique muscle); FPL — *m. flexor pollicis longus* (long flexor muscle of the thumb); ECRB — *m. extensor carpi radialis brevis* (short radial extensor muscle of the wrist); EI — *m. extensor indicis* (extensor muscle of the index finger); EDmin — *m. extensor digiti minimi* (extensor muscle of the little finger); APL — *m. abductor pollicis longus* (long abductor muscle of the thumb); Gr — *m. gracillis* (gracilis muscle). For other designations, see Table 1.

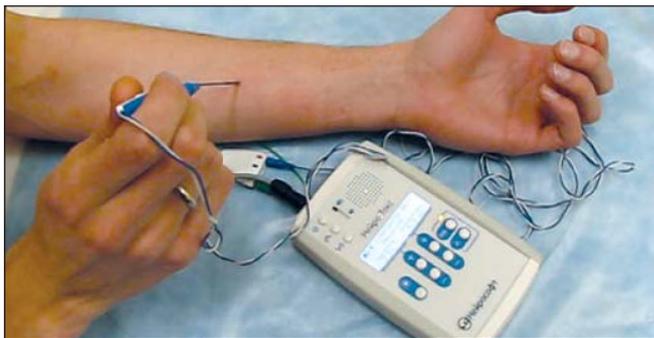


Рис. 1. Поиск МТ FDS портативным ЭМГ-аппаратом «Нейро-Токс» («Нейрософт», Россия) с использованием кожного монополярного стимулирующего электрода'

Fig. 1. Search for FDS MPs with a portable Neuro-Tox EMG device (Neurosoft, Russia) using a cutaneous monopolar stimulating electrode

Таблица 3. Контрольные линии и ориентиры для определения координат МТ

Table 3. Control lines and landmarks for determining the coordinates of MPs

Мышцы	Контрольные линии, ориентиры и измеряемые позиции
Грудные мышцы	Расстояние от ключицы по среднеключичной линии и перпендикуляр от нее до МТ
Мышцы передней поверхности плеча	Расстояние от локтевого сгиба, расстояние от акромиона, расстояние от средней линии плеча
Мышцы задней поверхности плеча	Расстояние от акромиона, расстояние от олекранона, расстояние от средней линии
Мышцы задней поверхности предплечья	Расстояние от локтевого сгиба, расстояние от лучезапястного сустава, расстояние от линии, проведенной между медиальным надмышечком и шиловидным отростком, окружность предплечья
Мышцы передней поверхности бедра	Расстояние от передней верхней ости подвздошной кости, расстояние от верхнего края надколенника, расстояние от линии, их соединяющей, и окружность бедра
Мышцы передней поверхности голени	Расстояние от бугристости большеберцовой кости, расстояние от средней линии голени, окружность голени
Мышцы задней поверхности бедра	Расстояние от седалищного бугра, расстояние от подколенного сгиба, расстояние от средней линии бедра, окружность бедра
Мышцы задней поверхности голени	Расстояние от подколенного сгиба, расстояние от пяточного бугра, расстояние от средней линии, окружность голени

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

введением БоНТ в МТ и стандартным введением, при этом стоит отметить, что в исследовании использовались данные о локализации МТ из работы К. Saitou (2000) [23], проведенной всего на трех испытуемых.

Альтернативой таргетному введению в МТ предлагалось применение растворов БоНТ большого разведения с целью увеличения диффузии препарата в мышце. В частности, Европейский консенсус по лечению спастичности в 2009 г. заключил, что идентификация МТ сложна, и рекомендовал для повышения эффективности не таргетное введение токсина, а использование большого разведения [39]. При этом методологии использования растворов меньшей концентрации и стандартов по вариантам разведения в зависимости от объема мышцы создано не было.

Таким образом, работы по уточнению локализации МТ, набору статистического материала по топографическому соответствию и клинической апробации эффективности введения БоНТ в МТ актуальны, что открывает простор для исследований в этом направлении.

В публикации 2017 г. [5] мы представили первые результаты поиска МТ на примере мышц сгибателей верхней конечности: была предложена оригинальная карта локализации МТ, изложена методология поиска МТ при помощи электромиографического и ультразвукового контроля, доказаны идентичность контралатерального и гендерного расположения МТ и независимость их локализации от возраста и индекса массы тела.

Цель исследования – с помощью ЭМГ верифицировать МТ мышц конечностей для таргетного введения БоНТ при лечении спастичности.

Пациенты и методы. В исследование были включены 40 здоровых добровольцев обоих полов в возрасте от 21 года до 64 лет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии, обследованные были осведомлены о целях исследования и подписали информированное согласие. Методология работы была построена идентично материалам, изложенным в статье А.П. Коваленко и соавт. (2017) [5]. Использовались (рис. 1): портативный электромиограф «Нейро-Токс» («Нейрософт», Россия), кожный монополярный стимулирующий электрод Natus Bo-Jet (McKesson, США) и портативный ультразвуковой сканер GE Logiq (General Electric, США).

Исследовались мышцы, наиболее часто встречающиеся в практике ботулинотерапии при спастичности верхней и нижней конечностей и поздних дистонических установках (материалы НИР «Спастичность», 2019).

Из мышц верхней конечности к ним относятся: PM, BB, Br, BR, TrB, FCR, FCU, PT, FDS, FPL, ED, ECU, ECRL, ECRB, APL.

Из мышц нижней конечности к ним относятся: VL, VM, RF, TA, S/t, S/m, Gr, G/c, S.

Исключение составили мышцы, редко встречающиеся в терапии спастичности, и мышцы, труднодоступные для неинвазивного поиска.

Для каждой точки измерялись: сила тока, при которой получено сокращение, расстояние от основных анатомических ориентиров и линий топографической разметки, окружность конечности в области МТ. Для удобства клинического применения расстояние до каждой МТ было представлено в процентах от соответствующего анатомического ориентира по отношению к длине контрольной линии (табл. 3) [40, 41].

Таблица 4. *Топографическая разметка МТ m. pectoralis major (PM)*

Table 4. *Topographic markings of MPs in the m. pectoralis major*

Части PM	Сила тока, мА	Расстояние, см	
		от ключицы по средне-ключичной линии	латерально от средне-ключичной линии
<i>Pars clavicularis</i>	5,0±1,2	4,7±1,2	2,1±1,5
<i>Pars sternocostalis</i>	6,5±1,9	13,8±2,6	2,2±1,1
<i>Pars abdominalis</i>	5,8±1,7	16,7±1,7	6,7±1,8

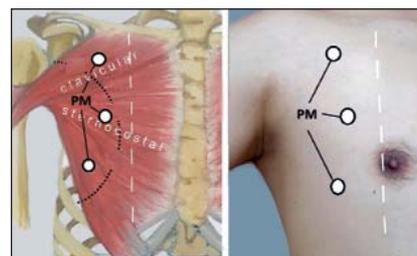


Рис. 2. *Анатомия PM и проекции ее МТ на поверхности тела*
Fig. 2. *Anatomy of PM and the projections of its MPs on the body surface*

Таблица 5. *Топографическая разметка МТ мышц плеча и предплечья*

Table 5. *Topographic markings of MPs in the muscles of the shoulder and forearm*

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см			%
		от средней линии		от локтевого сгиба	
		медиально	латерально		
BB:					
caput longum	5	—	1,9±0,4	10,0±0,5*	—
caput brevis	5	2,8±0,3	—	9,3±0,4*	—
Bг	6,9±0,9	—	4,1±0,3	7,5±0,5*	—
BR	5,6±0,6	—	4,3±0,3	2,9±0,5*	23,0±0,8
FCR	6,9±0,9	2,8±0,3	—	5,7±0,5*	19,4±0,8
FCU	6,9±0,9	5,1±0,3	—	5,0±0,5*	20,4±0,5
PT	5	0	—	—	—
FDS:					
II палец	7,0±0,9	1,7±0,1	—	17,5±0,6	6,8±0,7*
III палец	7,5±0,9	0,7±0,3	—	13,6±0,5	10,9±0,7*
IV палец	7,5±0,9	4,5±0,3	—	9,1±0,3	16,2±0,7*
V палец	9,2±0,7	3,0±0,2	—	19,7±0,6	5,5±0,4*
FPL	10,0	—	2,4±0,2	17,8±0,7	6,0±0,5*

Примечание. * – индикация расстояния, выраженная в процентах длины сегмента конечности в последнем столбце таблицы (здесь и в табл. 7–10).
Note. * the distance indication expressed as a percentage of the limb segment length in the last column of the table (here and in Tables 7–10).

База данных формировалась в программе Excel. Подтверждение нормальности распределения было доказано методами описательной статистики, расчетом коэффициента эксцесса, коэффициента асимметрии. Последующая статистическая обработка проводилась в программе Statistica 8.0 для Windows с использованием дисперсионного анализа и точного метода Фишера, расчетом Т-теста.

Результаты. Последовательное электромиографическое сканирование кожной поверхности верхней и нижней конечностей позволило зарегистрировать расположение искомым МТ относительно анатомических ориентиров, определить поро-

говую силу тока, сформировать визуальное представление их расположения относительно пропорций конечностей

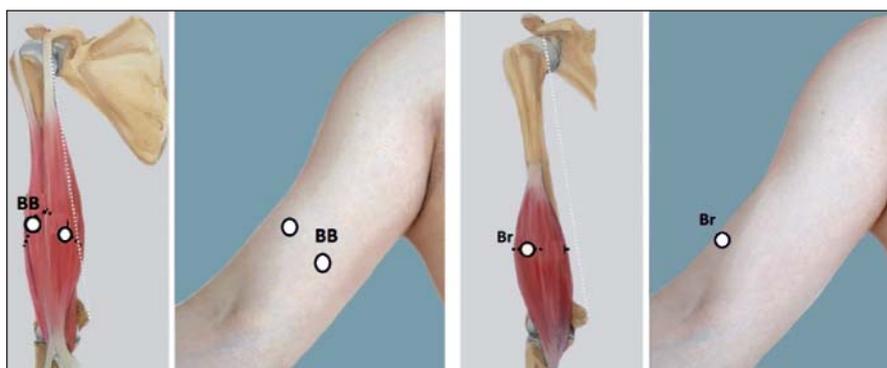


Рис. 3. *Анатомия BB, Br и проекции их МТ на поверхности тела*
Fig. 3. *Anatomy of BB and Br and the projections of their MPs on the body surface*

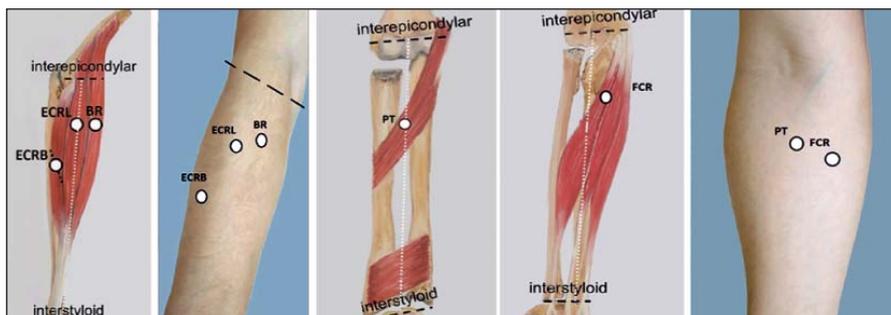


Рис. 4. Анатомия BR, ECRL, ECRB, FCR, PT и проекции их МТ на поверхности тела
 Fig. 4. Anatomy of BR, ECRL, ECRB, FCR, and PT and the projections of their MPs on the body surface



Рис. 5. Анатомия FPL, FDS, FCU и проекции их МТ на поверхности тела
 Fig. 5. Anatomy of FPL, FDS, and FCU and the projections of their MPs on the body surface

Таблица 6. Топографическая разметка МТ TrB
 Table 6. Topographic markings of MPs in the m. triceps brachii

Головки TrB	Сила тока, мА	Расстояние, см		
		от олекрона	от среднеключичной линии латерально	медиально
Caput laterale	6,0±1,2	16,3±1,2	2,1±1,5	—
Caput mediale	7,5±1,9	12,8±1,6	—	1,5±1,1
Caput longus	6,8±1,7	14,2±1,4	—	4,2±1,1

с последующей фотофиксацией (табл. 4–11, рис. 2–10). В исследовании использовалась ультразвуковая навигация для определения проекции мышцы при электромиографическом сканировании.

Дисперсионный анализ не выявил влияния факторов роста и длины конечности на координаты точек в сегменте конечности от дистального и проксимального суставов соответственно, что свидетельствует об отсутствии необходимости какой-либо их нормализации и возможности использовать прямое линейное определение их координат. Дисперсионный анализ и расчет точного метода Фишера в группах с экстремумами длин соответствующей конечности не показали достоверности различий в расположении МТ мышц разных индивидов относительно контрольных линий. Достоверность согласно методу Фишера составила 0,38, а согласно дисперсионному анализу — 0,33. Координаты каждой из 45 МТ 29 исследованных мышц находятся в одной зоне распределения (при оценке диапазона экстремумов) и не различаются по плотности разброса (коэффициент вариации 0,095) во всех 40 наблюдениях.

Закключение. В процессе работы впервые были выявлены и подтверждены следующие закономерности:

— пороговая сила тока поверхностной стимуляции при частоте 2 Гц для МТ мышц верхней конечности составляет 5–10 мА, для МТ нижней конечности — 9–10 мА; при инвазивной стимуляции пороговая сила тока для МТ не зависит от

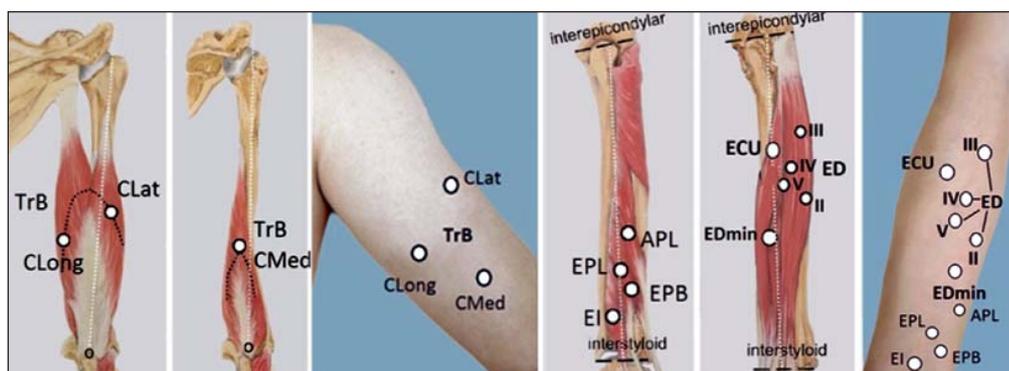


Рис. 6. Анатомия ECU, ED, EI, EPL, EPB, EDmin, APL, TrB и проекции их МТ на поверхности тела

Fig. 6. Anatomy of ECU, ED, EI, EPL, EPB, EDmin, APL, and TrB and the projections of their MPs on the body surface

Таблица 7. *Топографическая разметка МТ мышц тыльной поверхности предплечья*
Table 7. *Topographic markings of MPs in the dorsal muscles of the arm*

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см			%
		от линии, проведенной от медиального надмыщелка до шиловидного отростка локтевой кости	от локтевого сгиба	от лучезапястного сустава	
ECRL	8,6±0,7	4,8±0,4	6,8±0,5*	19,2±1,2	26
ECRB	9,1±0,6	3,7±0,5	8,7±0,6*	17,3±0,9	33
ECU	10,0	0,4±0,1	9,1±0,7*	17,3±0,7	34
ED:					
II палец	9,0±0,6	3,5±0,3	11,3±0,7*	15,0±0,8	43
III палец	8,6±0,7	3,0±0,2	7,1±0,2*	19,4±0,8	27
IV палец	10,0	2,2±0,2	10,6±0,7*	15,1±0,8	41
V палец	9,0±0,6	1,1±0,4	11,2±0,6*	14,7±0,7	43
APL	9,0±0,6	4,2±0,4	16,0±0,7	9,6±0,5*	37

локализации последней на теле и составляет 1–2 мА;

– расположение МТ не зависит от пола, возраста и массы тела. Относительное смещение МТ на 1–2 см к дистальным отделам сегмента конечности происходит при медиане роста 175–180 см;

– мышцы могут иметь несколько МТ, количество МТ зависит не от величины мышцы, а от числа ее функций. Например, FDS имеет четыре МТ, а S/m – одну МТ (см. рис. 5, 7, 10 и табл. 5, 8). Анатомическое размежевание мышцы предполагает различные режимы функцио-

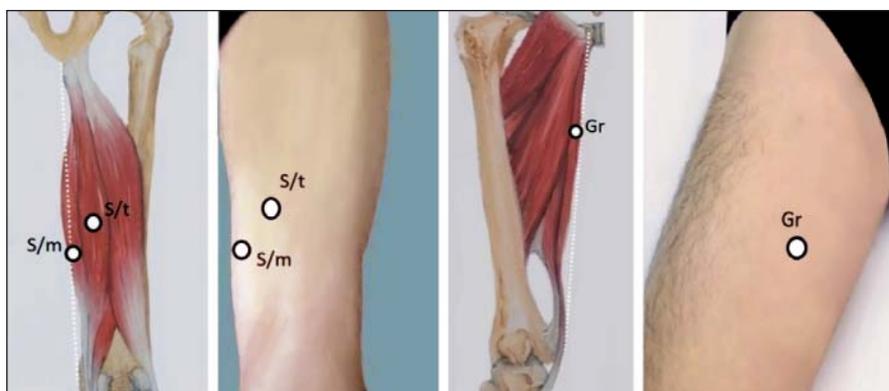


Рис. 7. *Анатомия S/t, S/m, Gr и проекции их МТ на поверхности тела*
Fig. 7. *Anatomy of S/t, S/m, and Gr and the projections of their MPs on the body surface*

Таблица 8. *Топографическая разметка МТ мышц задней поверхности бедра*
Table 8. *Topographic markings of MPs in the posterior tibial surface muscles*

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см			Окружность бедра, см	%
		от седалищного бугра	от подколенного сгиба	от средней линии		
S/t	9,7±2,0	23,5±4,0	15,8±4,1*	1,6±0,5	46,8±4,0	40
S/m	10,4±3,3	24,2±4,06	15,1±4,9*	3,6±1,6	46,2±4,9	38
Gr	9,0±2,2	22,1±3,11	17,2±4,0*	8,7±2,1	47,6±4,1	47

Таблица 9. *Топографическая разметка МТ мышц задней поверхности голени*
Table 9. *Topographic markings of MPs in the posterior leg surface muscles*

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см			Окружность голени, см	%
		от подколенного сгиба	от пяточного бугра	от средней линии		
G/c:						
caput medialis	9,8±2,2	15,0±5,4*	31,5±6,8	3,5±1,7	36,1±2,6	33
caput lateralis	10,3±2,3	15,0±4,8*	31,7±6,2	5,5±2,6	36,1±2,8	32
S	10,5±2,1	19,3±4,1*	26,4±4,7	7,5±2,6	33,1±3,1	45

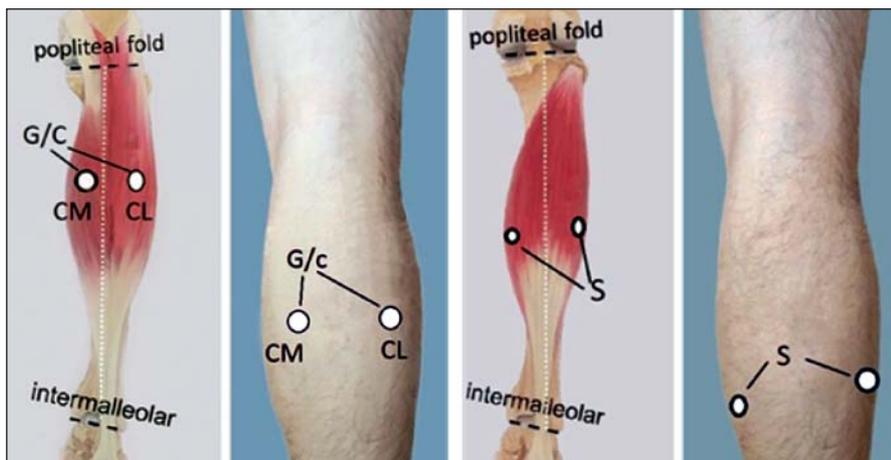


Рис. 8. Анатомия G/c, S и проекции их МТ на поверхности тела
 Fig. 8. Anatomy of G/c, and S and the projections of their MP on the body surface

нирования и, соответственно, варианты иннервации – это косвенно свидетельствует о наличии у данной мышцы нескольких МТ (например, G/c – две головки и две МТ, РМ – три части и три МТ; см. рис. 2, 8 и табл. 4, 9).

Основным результатом работы является создание оригинальной схемы расположения МТ мышц верхней и нижней конечности, выполненной на основании ЭМГ (рис. 10). Особенности выбора мышц, основанного на частоте их встречаемости в паттернах спастичности, позволяет непосредственно применять данные о МТ в лечении и реабилитации пациентов.



Рис. 9. Анатомия RF, VL, VM, TA и проекции их МТ на поверхности тела
 Fig. 9. Anatomy of RF, VL, VM, and TA and the projections of their MP on the body surface

Таблица 10. Топографическая разметка МТ мышц передней поверхности бедра
 Table 10. Topographic markings of MP in the anterior tibial surface muscles

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см			Окружность бедра, см	%
		от передней верхней ости подвздошной кости	от надколенника	от средней линии		
RF	9,6±3,1	32,4±3,4	17,0±3,3*	2,3±1,3	49,5±4,1	34
VL	8,8±2,2	33,1±5,1	15,8±4,2*	5,7±1,8	48,4±5,1	33
VM	9,0±2,2	35,7±3,5	13,7±4,0*	6,6±2,1	46,2±4,6	32

Таблица 11. Топографическая разметка МТ m. tibialis anterior (TA)
 Table 11. Topographic markings of MP in the m. tibialis anterior

Мышца	Сила тока, мА	Расстояние, см		Окружность голени, см	%
		от бугристости большеберцовой кости	от средней линии		
TA	9,8±3,0	9,4±3,2*	3,7±1,6	35,3±2,9	20

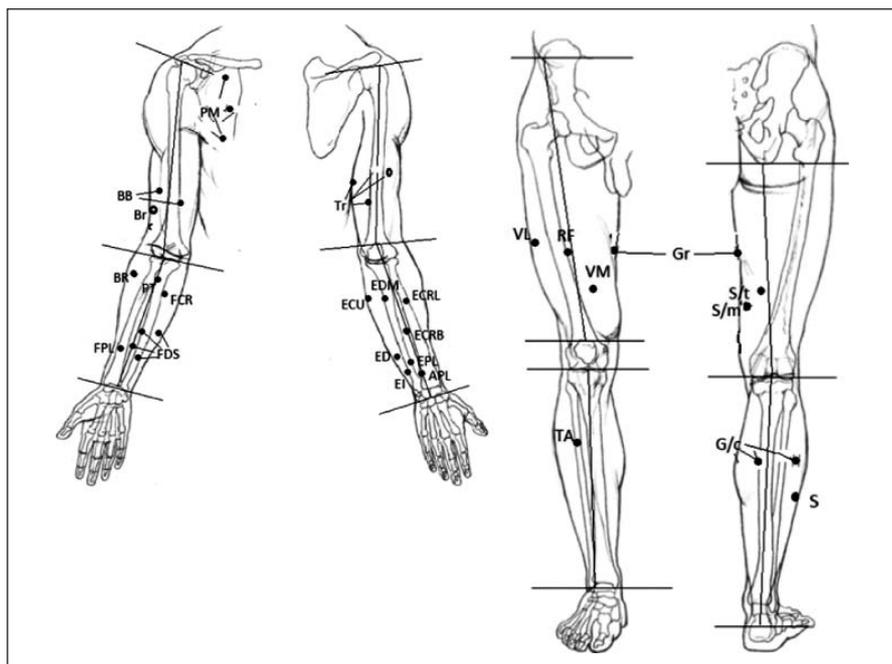


Рис. 10. Карта локализации МТ мышц для инъекций БоНТ
Fig. 10. A muscle MP localization map for BoNT injections

Таким образом, использование достоверной информации о расположении МТ позволит применять таргетное введение БоНТ в непосредственной близости от места биологического действия, т. е. блокировать выход ацетилхолина в кратчайшие сроки после инъекции. Это позволяет избежать временных затрат на транспорт БоНТ по мышце, который может достигать 4 сут. В клинической практике это дает право рассчитывать на сокращение срока развития эффекта от лечения спастичности с 21 до 16–17 сут и, соответственно, открывает окно возможностей для раннего начала реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление движения. Полученные данные позволяют начать работу по клинической апробации эффективности введения БоНТ в МТ, что открывает простор для исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Искра ДА, Коваленко АП, Кошкарёв МА, Дыскин ДЕ. Спастичность: от патофизиологии к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):108-14. doi: 10.17116/jnevro2018118101108 [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Dyskin DE. Spasticity: from pathophysiology to treatment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):108-14. doi: 10.17116/jnevro2018118101108 (In Russ.)].
- Орлова ОР. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *РМЖ*. 2006;23:1700. [Orlova OR. Opportunities and prospects for using botulinum toxin in clinical practice. *RMJ*. 2006;23:1700 (In Russ.)].
- Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity: diagnosis and management. 2nd ed. Demos Medical Publishing; 2016. 139 p. ISBN 978-1-62070-072-3 – ISBN 978-1-61705-242-2 (e-book).
- Коваленко АП, Мисиков ВК. Атлас ультразвуковой визуализации мышц для ботулинотерапии. Спастичность. Диагностика и лечение: Методическое руководство. Москва – Санкт-Петербург; 2020. 264 с. ISBN 978-5-9909968-0-9 [Misikov VK, Kovalenko AP. *Atlas ultrazvukovoy vizualizatsii myshits dlya botulinoterapii. Spastichnost'. Diagnostika i lecheniye: Metodicheskoye rukovodstvo* [Atlas of ultrasound imaging of muscles for botulinum toxin therapy. Spasticity. Diagnosis and treatment: Methodological guidance]. Moscow – St. Petersburg; 2020. 264 p. ISBN 978-5-9909968-0-9 (In Russ.)].
- Коваленко АП, Мисиков ВК, Синельников КА, Каримов АН. Картирование моторных точек мышц-сгибателей руки для оптимизации введения ботулинотоксина при лечении спастичности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(7):47-52. doi: 10.17116/jnevro20171177147-52 [Kovalenko AP, Misikov VK, Sinelnikov KA, Karimov AN. Mapping of motor-points in the flexor muscles of the arm for the optimization of botulinum toxin injections in treatment of spasticity. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(7):47-52. doi: 10.17116/jnevro20171177147-52 (In Russ.)].
- Kaymak B, Kara M, Yagiz On A, et al. Innervation zone targeted botulinum toxin injections. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Feb;54(1):100-9. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04663-9
- Franz A, Klaas J, Schumann M, et al. Anatomical versus functional motor points of selected upper body muscles. *Muscle Nerve*. 2018 Mar;57(3):460-5. doi: 10.1002/mus.25748
- Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin drugs. *HNO*. 2012 Jun;60(6):496-502. doi: 10.1007/s00106-012-2494-1
- Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):805-7. doi: 10.1212/wnl.58.5.805
- Mul L, Sanders I, Sihler's whole mount nerve staining technique: a review. *Biotech Histochem*. 2010 Feb;85(1):19. doi: 10.1080/10520290903048384
- Quiring DP, Warfel JH. The Head, Neck, and Trunk. Muscles and Motor Points. Lea &Febiger, USA; 1960.
- Bickerton LE, Agur AM, Ashby P. Flexor digitorum superficialis: locations of individual muscle bellies for botulinum toxin injections. *Muscle Nerve*. 1997 Aug;20(8):1041-3. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199708)20:8<1041::aid-mus18>3.0.co;2-y
- Roberts C, Crystal R, Eastwood DM. Optimal injection points for the neuromuscular blockade of forearm flexor muscles: a cadaveric study. *J Pediatr Orthop B*. 2006 Sep;15(5):351-5. doi: 10.1097/01202412-200609000-00009
- Parratte B, Tatu L, Vuillier F, et al. Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. *Surg Radiol Anat*. 2002 May;24(2):91-6. doi: 10.1007/s00276-002-0022-9
- Park BK, Shin YB, Ko Y-Y, et al. Anatomic Motor Point Localization of the Biceps Brachii and Brachialis Muscles. *J Korean Med Sci*. 2007 Jun;22(3):459-62. doi: 10.3346/jkms.2007.22.3.459
- Lee JH, Lee BN, An X, et al. Location of the motor entry point and intramuscular motor point of the tibialis posterior muscle: for effective motor point block. *Clin Anat*. 2011 Jan;24(1):91-6. doi: 10.1002/ca.21062. Epub 2010 Oct 29.
- Lee JH, Lee BN, Han SH, et al. The effective zone of botulinum toxin A injections in the sternocleidomastoid muscle. *Surg Radiol Anat*. 2011 Apr;33(3):185-90. doi: 10.1007/s00276-010-0729-y. Epub 2010 Oct 1.
- Lee JH, Han SH, Ye JF, et al. Effective zone of botulinum toxin A injections in hallux claw toe syndrome: an anatomical study. *Muscle Nerve*. 2012 Feb;45(2):217-21. doi: 10.1002/mus.22263

19. Kim HG, Chung ME, Song DH, et al. Determination of Injection Site in Flexor Digitorum Longus for Effective and Safe Botulinum Toxin Injection. *Ann Rehabil Med*. 2015 Feb;39(1):32-8. doi: 10.5535/arm.2015.39.1.32. Epub 2015 Feb 28.
20. Bowden JL, McNulty PA. Mapping the motor point in the human tibialis anterior muscle. *Clin Neurophysiol*. 2012 Feb;123(2):386-92. doi: 10.1016/j.clinph.2011.06.016. Epub 2011 Jul 29.
21. Koo HJ, Park HJ, Park G-Y, et al. Safe Needle Insertion Locations for Motor Point Injection of the Triceps Brachii Muscle: A Pilot Cadaveric and Ultrasonography Study. *Ann Rehabil Med*. 2019 Dec;43(6):635-41. doi: 10.5535/arm.2019.43.6.635. Epub 2019 Dec 31.
22. Lee NG, You JH, Park HD, et al. The validity and reliability of the motor point detection system: a preliminary investigation of motor points of the triceps surae muscles. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Feb;90(2):348-53. doi: 10.1016/j.apmr.2008.07.018
23. Saitou K, Masuda T, Michikami D, et al. Innervation zones of the upper and lower limb muscles estimated by using multichannel surface EMG. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2000;29:35-52. doi: 10.11183/jhe1972.29.35
24. Falla D, Dall'Alba P, Rainoldi A, et al. Location of innervation zones of sternocleidomastoid and scalene muscles — a basis for clinical and research electromyography applications. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jan;113(1):57-63. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00708-8
25. Moon J-Y, Hwang T-S, Sim S-J, et al. Surface Mapping of Motor Points in Biceps Brachii Muscle. *Ann Rehabil Med*. 2012 Apr;36(2):187-96. doi: 10.5535/arm.2012.36.2.187. Epub 2012 Apr 30.
26. Botter A, Oprandi G, Lanfranco F, et al. Atlas of the muscle motor points for the lower limb: implications for electrical stimulation procedures and electrode positioning. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Oct;111(10):2461-71. doi: 10.1007/s00421-011-2093-y. Epub 2011 Jul 28.
27. Gobbo M, Maffiuletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Feb 25;11:17. doi: 10.1186/1743-0003-11-17
28. Behringer M, Franz A, McCourt M, Mester J. Motor point map of upper body muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Aug;114(8):1605-17. doi: 10.1007/s00421-014-2892-z. Epub 2014 Apr 29.
29. McCaughey EJ, McLean AN, Allan DB, Gollee H. Detection of the motor points of the abdominal muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Dec;114(12):2483-9. doi: 10.1007/s00421-014-2966-y. Epub 2014 Aug 12.
30. Choi A, Kwon NY, Kim K, et al. Anatomical Localization of Motor Points of the Abductor Hallucis Muscle: A Cadaveric Study. *Ann Rehabil Med*. 2017 Aug;41(4):589-94. doi: 10.5535/arm.2017.41.4.589. Epub 2017 Aug 31.
31. Rekanđ T, Biering-Sørensen B, He J, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity targeted to muscle endplates: an international, randomised, evaluator-blinded study comparing two different botulinum toxin injection strategies for the treatment of upper limb spasticity. *BMJ Open*. 2019;9:e024340. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024340
32. Kara M, Kaymak B, Ulasli AM, et al. Sonographic guide for botulinum toxin injections of the upper limb: EUROMUSCULUS/USPRM spasticity approach. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 June;54(3):469-85. doi: 10.23736/s1973-9087.17.04664-0
33. Kaymak B, Kara M, Ulasli AM, et al. Sonographic guide for botulinum toxin injections of the lower limb: EUROMUSCULUS/USPRM spasticity approach. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 June;54(3):486-98. doi: 10.23736/s1973-9087.17.04667-6
34. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve*. 1993;16:964-9. doi: 10.1002/mus.880160913
35. Childers MK, Kornegay JN, Aoki R, et al. Evaluating motor end-plate-targeted injections of botulinum toxin type A in a canine model. *Muscle Nerve*. 1998 May;21(5):653-5. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199805)21:5<653::aid-mus15>3.0.co;2-w
36. Gracies J-M, Lugassy M, Weisz DJ, et al. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jan;90(1):9-16.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2008.04.030
37. Gracies J-M, Weisz DJ, Yang BY, et al. Effects of botulinum toxin type a dilution and endplate targeting technique in upper limb spasticity. Presented to American Neurological Association Meeting. 2002;10.
38. Lapatki BG, van Dijk JP, van de Warrenburg BP, Zwartz MJ. Botulinum toxin has an increased effect when targeted toward the muscle's endplate zone: a high-density surface EMG guided study. *Clin Neurophysiol*. 2011 Aug;122(8):1611-6. doi: 10.1016/j.clinph.2010.11.018. Epub 2010 Dec 30.
39. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. Article (PDF Available) in Journal of Rehabilitation Medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med*. 2009;26:141(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303
40. Синельников РД. Атлас анатомии человека. Т. 1. Москва; 1978. 472 с. [Sinelnikov RD. *Atlas anatomii cheloveka* [Atlas of human anatomy]. Vol 1. Moscow; 1978. 472 p. (In Russ.)].
41. Шевкуненко ВН. Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией. Ленинград; 1947. 567 с. [Shevkunenko VN. *Kratkiy kurs operativnoy khirurgii s topograficheskoy anatomiyey* [Short course of operative surgery with topographic anatomy]. Leningrad; 1947. 567 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
25.09.2020/7.011.2020/10.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Ипсен». 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.

The paper has been sponsored by Ipsen. 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.

Коваленко А.П. <https://orcid.org/0000-0001-5762-5632>
Синельников К.А. <https://orcid.org/0000-0003-4266-1950>
Шамигулов В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0095-4379>
Ахмедов Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6002-3384>
Шамина Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-7862-1753>

Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении люмбоишалгии

Широков В.А., Потатурко А.В., Терехов Н.Л.

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург
Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30

При люмбоишалгии, вызванной скелетно-мышечными причинами или радикулопатией, применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты внутрь или внутримышечно (в/м). Проведено сравнительное изучение эффективности и безопасности введения НПВП мелоксикама (Амелотекс®) в/м и в триггерные точки в комбинации с толперизоном и витаминами группы В при люмбоишалгии.

Пациенты и методы. В исследование включено 62 пациента в возрасте 30–60 лет с люмбоишалгией, которые были рандомизированы на три равные группы. В 1-й группе пациентам вводился в триггерные точки мелоксикам по 1,5 мл (15 мг действующего вещества) ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут; во 2-й группе пациентам проводилось в/м введение мелоксикама по 15 мг ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут; в 3-й группе пациентам осуществлялось в/м введение мелоксикама по 15 мг ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут в комбинации с толперизоном (Калмирекс®) в таблетках: в 1-й день терапии – 150 мг/сут, во 2-й день – 300 мг/сут, с 3-го дня и до конца терапии – 450 мг/сут. Все пациенты получали комплекс витаминов группы В (Комплигам В®) 2 мл внутримышечно в течение 5 дней. Эффективность лечения оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли, опросникам Освестри, Мак-Гилла, показателям объема движений и выраженности нейроциркуляторного синдрома.

Результаты и обсуждение. Отмечены быстрое и существенное снижение боли по ВАШ, улучшение функциональной активности по шкале Освестри во всех группах пациентов, что позволило завершить лечение в среднем в течение 9,6 сут. Более быстрое улучшение и вследствие этого более короткая длительность терапии наблюдались в 3-й ($8,6 \pm 1,2$ сут) и 1-й ($9,2 \pm 0,9$ сут) группах в сравнении со 2-й группой ($8,6 \pm 1,2$ сут). На 2-й день лечения более значительное снижение боли по ВАШ отмечено в 1-й группе пациентов, получавших мелоксикам в виде инъекций в триггерные зоны. Отмечены безопасность и хорошая переносимость введения мелоксикама в/м и в триггерные зоны в комбинации с толперизоном и комплексом витаминов группы В.

Заключение. При люмбоишалгии введение Амелотекса® в триггерные зоны высокоэффективно и безопасно. Комбинация НПВП (мелоксикама) и миорелаксанта (толперизона) ускоряет выздоровление и позволяет сократить длительность использования НПВП.

Ключевые слова: люмбоишалгия; радикулярная боль; триггерная точка; мелоксикам; Амелотекс®; толперизон; Калмирекс®.

Контакты: Василий Афонасьевич Широков; vashirokov@gmail.com

Для ссылки: Широков ВА, Потатурко АВ, Терехов НЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В в лечении люмбоишалгии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):71–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-71-76

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B-group vitamins in the treatment of lumbar ischialgia

Shirokov V.A., Potaturko A.V., Terekhov N.L.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Yekaterinburg
30, Popov St., Yekaterinburg 620014, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants are used orally or intramuscularly (IM) to treat lumbar ischialgia caused by musculoskeletal disorders or radiculopathy. A comparative study has been conducted to investigate the efficacy and safety of the NSAID meloxicam (Amelotex®) injected intramuscularly and into the trigger points in combination with tolperisone and B-group vitamins for lumbar ischialgia.

Patients and methods. The investigation enrolled 62 patients aged 30–60 years with lumbar ischialgia, who were randomized into three equal groups. Group 1 patients were injected with meloxicam 1.5 ml (15 mg of its active ingredient) into the trigger points daily for 3 days, followed by one 15-mg tablet daily for 14 days; Group 2 received IM meloxicam 15 mg daily for 3 days, followed by one 15-mg tablet daily for 14 days; Group 3 had IM meloxicam 15 mg daily for 3 days, followed by one 15-mg tablet daily for 14 days in combination with tolperisone (Calmirex®) as tablets: 150 mg (Day 1 of therapy), 300 mg (Day 2), and 450 mg daily (Day 3 until the end of therapy). All the patients received IM Vitamin B complex (Compligam B®) 2 ml for 5 days. The treatment efficiency was evaluated using the pain visual analogue scale (VAS), the Oswestry disability questionnaire, and the McGill pain questionnaire, the range of motion, and the severity of neurodystrophic syndrome.

Results and discussion. All the patient groups showed a rapid and substantial pain reduction on the VAS and a functional activity improvement according to the Oswestry scale, which made it possible to complete the treatment within an average of 9.6 days. Groups 3 and 1 exhibited a faster improvement and, as a result, a shorter therapy duration on 8.6 ± 1.2 and 9.2 ± 0.9 days than did Group 2 (8.6 ± 1.2 days). On day 2 of treatment, there was a more considerable pain reduction on the VAS in Group 1 that received meloxicam injections into the trigger zones. The administration of meloxicam intramuscularly and into the trigger zones in combination with tolperisone and vitamin B complex was noted to be safe and well tolerated.

Conclusion. The injection of Amelotex into the trigger zones is highly effective and safe in treating lumbar ischialgia. An NSAID (meloxicam) in combination with a muscle relaxant (tolperisone) speeds up recovery and shortens the duration of NSAID intake.

Keywords: lumbar ischialgia; radicular pain; trigger point; meloxicam; Amelotex®; tolperisone; Calmirex®.

Contact: Vasily Afonasyevich Shirokov; vashirokov@gmail.com

For reference: Shirokov VA, Potaturko AV, Terekhov NL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and B-group vitamins in the treatment of lumbar ischialgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):71–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-71-76

Боль в поясничной области, или, в терминологии Международной классификации болезней, в «нижней части спины» (М.54.5), является наиболее распространенным болевым синдромом.

Семьдесят лет назад Д.А. Шамбуров диагноз «ишиас» расценил как «...термин, не определяющий ни причины болей, ни локализации поражения, являясь, таким образом, понятием, включающим различные по характеру поражения различных тканей поясничной и седалищной области» [1]. В отечественной классификации заболеваний периферической нервной системы (1984) вертеброгенные синдромы подразделялись на три основные группы: рефлекторные, компрессионные и нейрососудистые [2]. В последние годы были предложены различные клинические варианты люмбоишиалгии (ЛИ), вызванные скелетно-мышечными причинами и радикулопатией [3]. Выделены ЛИ с преобладанием центральной сенситизации и периферической сенситизации, ЛИ при скелетно-мышечной патологии, ЛИ с развитием денервации и смешанные формы ЛИ [4]. В клинической практике важно дифференцировать локальную боль (люмбалгия), радикулопатию и отраженную боль [5]. Для радикулярной боли характерно распространение боли в зону чувствительной (дерматомы) и двигательной (миотомы) иннервации пораженного спинномозгового нерва (корешка) [6, 7]. В клинической практике отраженную боль в виде люмбоишиалгического синдрома отождествляют с радикулярной болью, что приводит к неправильной диагностике и лечению. Для обозначения боли в поясничном отделе с иррадиацией в ногу без признаков корешковой патологии иногда пользуются термином «псевдордикулярный синдром» [8, 9]. Подтверждением миофасциального болевого синдрома является наличие очерченных зон болезненности («триггерные точки»), пальпация которых вызывает локальную и/или отраженную боль [10]. Локальная боль в спине может сопровождаться отраженной или радикулярной болью. Характер боли может меняться по ходу заболевания. С точки зрения патологической физиологии предполагается, что сочетание структурных, биохимических и физиологических изменений в периферической и центральной нервной системе выступает как итоговая общая траектория развития «смешанной боли» [11].

При ЛИ, вызванной скелетно-мышечными причинами или радикулопатией, применяются нестероидные про-

тивовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты внутрь или внутримышечно (в/м), а также витамины группы В. Противоболевая терапия при ЛИ направлена на прерывание процесса ноцицепции после того, как его запустит патологический стимул на различных участках путей проведения боли, ее восприятия и реакции на нее [8, 11]. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

Целью проведенного исследования являлось сравнение при ЛИ эффективности и безопасности мелоксикама (Амелотекс®) при разных способах введения: в/м и в триггерные зоны, — а также оценка эффективности комбинации мелоксикама с толперизоном (Калмирек®).

Пациенты и методы. Проведено рандомизированное наблюдательное параллельно-групповое клиническое исследование. Пациенты (n=62) были распределены по трем группам с помощью генератора случайных чисел. В группах не отмечалось существенных различий по профессиональному составу, полу, возрасту, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания. Продолжительность болевого анамнеза и обострения, а также показатели выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в исследуемых группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: острая ЛИ, вызванная скелетно-мышечными причинами или радикулопатией; возраст 25–65 лет. **Критерии исключения:** специфические причины боли в спине, миелопатия, непереносимость мелоксикама, клинически значимые нарушения функции печени или почек, беременность и кормление грудью.

В 1-й группе 21 пациенту (7 мужчин и 14 женщин) мелоксикам вводился в триггерные точки по 1,5 мл (15 мг действующего вещества) ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут. Наиболее часто триггерные зоны локализовались у гребня подвздошной кости (место прикрепления средней ягодичной мышцы), в проекции крестцово-подвздошного сочленения, паравертебрально.

Во 2-й группе 21 пациенту (8 мужчин и 13 женщин) проводилось в/м введение мелоксикама по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут.

В 3-й группе 20 пациентам (8 мужчин и 12 женщин) мелоксикам вводился в/м по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 сут с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 14 сут с параллельным назначением толперизона в таблетках: в 1-й день терапии — 150 мг/сут, во 2-й день — 300 мг/сут, с 3-го дня и до конца терапии — 450 мг/сут.

Все больные получали комплекс витаминов В (Комплигам В®) 2 мл в/м в течение 5 дней.

Пациентов наблюдали ежедневно, затем лечение отменяли и фиксировали количество дней, в течение которых боль проходила или существенно регрессировала (на 30% и более по ВАШ).

Оценка эффективности лечения проводилась на 2, 5, 14-й день лечения с использованием ВАШ, шкалы пятибалльной оценки вертебрoneврологической симптоматики [12], опросника Освестри, опросника Мак-Гилла. Безопасность лечения оценивали по клиническим проявлениям, изменению артериального давления (АД), а также креатинфосфокиназы (КФК) и трансаминаз крови.

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Primer of Biostatistics Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Выраженность болевого синдрома по ВАШ в группах была сопоставима. Более выраженный анальгетический эффект отмечался после 2-го дня лечения у пациентов, которым осуществлялось введение мелоксикама в триггерные зоны (рис. 1). Достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома (по сравнению с исходным уровнем) отмечено к 5-му дню лечения во всех трех группах ($p < 0,05$). При этом существенное ослабление боли (на 30% и более) наблюдалось через 5 дней почти у половины (49,1%) всех пациентов, а через 14 дней — у большинства (84%) пациентов. Следует отметить, что достоверных различий интенсивности боли по ВАШ между группами в 5-й и 14-й дни терапии не было выявлено, т. е. эффективность предложенных комплексов была сопоставимой.

Оценка состояния пациентов по пятибалльной шкале оценки неврологической симптоматики по объему движений (рис. 2) и нейродистрофическому синдрому выявила положительную динамику во всех группах. Существенное улучшение показателей объема движений отмечалось в 1-й и 3-й группах уже с 1-го дня лечения, во 2-й группе — с 3-го дня лечения ($p < 0,05$; см. рис. 2), хотя изначально в 1-й и 3-й группах уровень ограничения движений и показатель нейродистрофического синдрома были несколько выше, чем во 2-й группе. К концу лечения достоверное ($p < 0,05$) улучшение объема движений отмечено во всех трех группах. После завершения курса лечения снижение показателей выраженности нейродистрофического синдрома в 1-й и 3-й группах достоверно ($p < 0,05$) различались, а во 2-й группе имела место тенденция к уменьшению степени нейродистрофических проявлений. Положительная динамика по показателю «корешковый синдром» отмечена во всех трех группах с 3-го дня лечения ($p < 0,05$). Динамики по сколиозу не отмечено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

При оценке эффективности лечения по Мак-Гилловскому опроснику выявлено, что сумма рангов и число слов-дескрипторов в группах до лечения сопоставимы

(см. таблицу). Достоверное улучшение по сумме рангов отмечается во всех группах, но во 2-й и 3-й группах (соответственно $8,6 \pm 1,7$ и $11,8 \pm 2,2$) оно более выражено, чем в 1-й группе ($17,8 \pm 2,3$). По количеству слов-дескрипторов достоверное улучшение наблюдается во всех трех группах.

При оценке эффективности лечения по опроснику Освестри улучшение отмечено во всех трех группах ($p < 0,05$), но оно было более выражено в 1-й группе (с $42,0 \pm 2,6$ до $28,1 \pm 2,7$ балла после лечения; $p < 0,01$) и 3-й группе (с $44,7 \pm 2,8$ до $24,6 \pm 2,4$ балла после лечения; $p < 0,01$). Менее выражено улучшение во 2-й группе после лечения ($30,1 \pm 2,4$ и $19,6 \pm 2,0$ балла соответственно).

При введении мелоксикама как в триггерные зоны, так и в/м не было отмечено местных побочных явлений. При анализе динамики КФК выявлено, что в 1-й группе у пяти пациентов имело место незначительное повышение уровня КФК после блокад, но в пределах референтных зна-

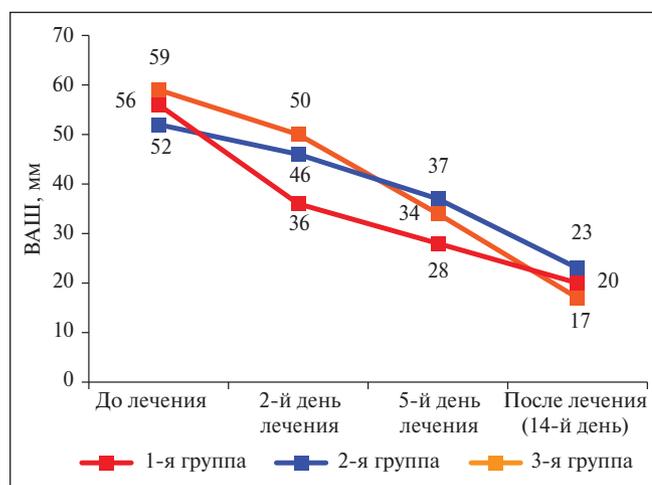


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ в течение 14 сут

Fig. 1. Dynamics of pain syndrome according to VAS during 14 days

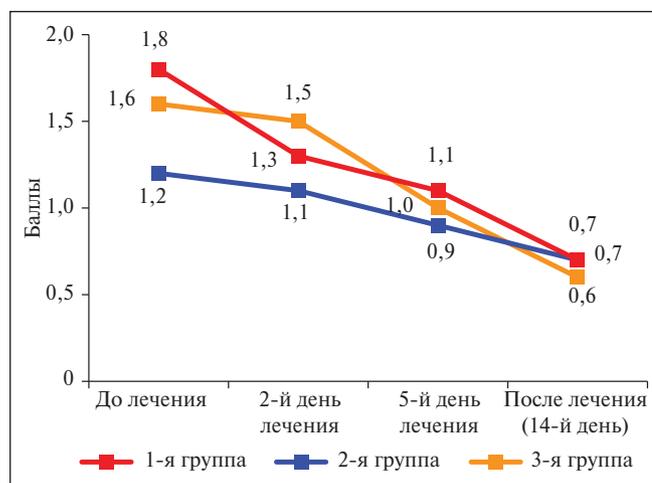


Рис. 2. Динамика объема движений в течение 14 сут

Fig. 2. Changes in the range of motion during 14 days

*Оценка эффективности лечения
по опроснику Мак-Гилла
Evaluation of treatment efficiency
according to the McGill pain questionnaire*

Группы	Сумма рангов		Число слов-дескрипторов	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	31,1±2,2	17,8±2,3*	13,8±0,8	8,9±1,0*
2-я	29,0±2,8	8,6±1,7*	13,4±1,1	5,5±1,0*
3-я	35,0±2,1	11,8±2,2*	14,6±1,0	7,5±0,9*

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями по дням лечения в группе (p<0,05).

Note. * statistically significant differences between the indicators by treatment days in a group (p<0.05).

чений. Во 2-й группе повышение КФК зарегистрировано у трех пациентов, и лишь у одного пациента концентрация превысила норму. В 1-й группе у двух пациентов отмечалось повышение АД, также у двух пациентов – диспепсические расстройства. У одной пациентки отмечено появление головной боли после первой блокады мелоксикамом, лечение было продолжено, и впоследствии головные боли у больной не повторялись.

Во 2-й группе отмечено повышение АД у двух пациентов, диспепсические расстройства – также у двух пациентов. У одного пациента зарегистрировано обострение хронического эрозивного гастрита.

В 3-й группе у двух пациентов отмечалось повышение АД, у одного пациента – диспепсические проявления. Повышение содержания КФК, правда, в пределах нормы, обнаружено у одного пациента, повышение уровней трансаминаз – у двух пациентов, также в пределах нормы.

Длительность лечения (рис. 3) у пациентов с острой ЛИ колебалась от 7 до 14 сут (в среднем 9,6 сут). Лучшие показатели с меньшей продолжительностью терапии (8,6 сут) наблюдались в 3-й группе – у получавших комплексную терапию мелоксикамом и толперизоном. Имеющаяся у части пациентов боль в спине к моменту окончания лечения существенно не ограничивала их повседневную активность.

Обсуждение. В данном исследовании обоснованием выбора НПВП мелоксикама (Амелотекс®) являлись не-

сколько факторов. Во-первых, на сегодняшний день на российском рынке мелоксикам является единственным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 в инъекционной форме. При этом сохраняется возможность ступенчатой терапии в виде перехода на пероральный прием или наружное применение в виде геля (Амелотекс®-гель). Во-вторых, результаты многих клинических исследований свидетельствуют о достаточно низкой частоте развития побочных явлений вследствие терапии мелоксикамом и о его достаточной эффективности в лечении боли в нижней части спины [12–17]. В-третьих,

в число осложнений при локальном введении НПВП входят местное раздражение и очаговый некроз тканей, подтвержденные повышением уровня КФК. Ни в исследованиях на добровольцах, ни в клинических исследованиях повышения КФК, изофермента, специфического для скелетных мышц, после в/м введения мелоксикама отмечено не было. Данный препарат не вызывает местного раздражения и очагового некроза тканей, что имеет немаловажное значение при введении препарата в триггерные зоны.

В последнее время особую актуальность приобретает проблема коморбидности. Поэтому несомненными достоинствами препарата являются не только безопасность со стороны желудочно-кишечного тракта, но и низкий кардиоваскулярный риск, возможность сочетания препарата с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [12].

Как уже упоминалось выше, сопровождающий развитие боли защитный мышечный дефанс может приобретать патогенетическое значение, что является обоснованием для назначения миорелаксантов. Достоинствами отечественного миорелаксанта толперизона (Калмирек®), кроме выраженного миорелаксирующего и обезболивающего действия, являются вазодилатирующий эффект, отсутствие седации, мышечной слабости при приеме, а также наличие инъекционной и таблетированной форм. Эффективность толперизона подтверждена в лечении неспецифической боли в шее и поясничном отделе [18, 19].

Комплекс витаминов группы В при одновременном назначении с НПВП усиливает анальгетический эффект и включен в отечественные клинические рекомендации для лечения острой поясничной боли, дискогенной радикулопатии [20].

Полученные в проведенном исследовании результаты показали, что введение мелоксикама в триггерные зоны оказывает обезболивающий эффект в более ранние сроки (после 2-го дня лечения). При этом анальгетическая эффективность сопоставима при различных способах введения мелоксикама. Следует отметить, что в группе с одновременным использованием мелоксикама и толперизона пациентам понадобилось меньшее количество назначенных доз мелоксикама, что обусловило сокращение продолжительности курса лечения. Поскольку все пациенты получали витамины группы В (Комплигам В®),

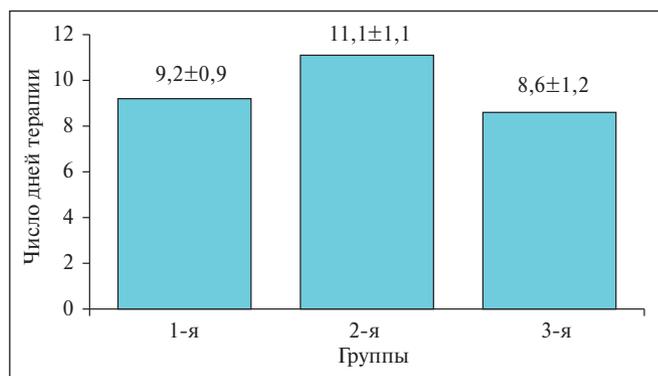


Рис. 3. Длительность терапии в разных группах пациентов
Fig. 3. Therapy duration in different patient groups

данный результат можно объяснить потенцирующим анальгетическим и миорелаксирующим эффектом толперизона.

При ведении мелоксикама как в триггерные зоны, так и в/м не было отмечено местных побочных явлений. Количество больных с диспепсическими расстройствами и кратковременным повышением АД было сопоставимо во всех группах пациентов.

Заключение. Таким образом, введение мелоксикама в триггерные зоны при ЛИ высокоэффективно и безопасно. Одновременное использование НПВП (Амелотекса®), миорелаксанта (Калмирекса®) и комплекса витаминов группы В (Комплигама®) обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем применение только НПВП, и сокращает продолжительность терапии острой ЛИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шамбуров ДА. Ишиас. Москва: Медгиз; 1950. 188 с. [Shamburov DA. *Ishias* [Sciatica]. Moscow: Medgiz; 1950. 188 p. (In Russ.).]
2. Попелянский ЯЮ. Болезни периферической нервной системы: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2005. 368 с. [Popelyanskiy YaYu. *Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey* [Diseases of the Peripheral Nervous System: A Guide for Physicians.]. Moscow: MEDpress-inform; 2005. 368 p. (In Russ.).]
3. Алтунбаев РА, Сибгатуллин ММ, Сабирова МЗ и др. Варианты люмбоишиалгии: вертеброгенные и невертеброгенные механизмы. *Российский журнал боли*. 2012;(1):47. [Altunbaev RA, Sibgatullin MM, Sabirova MZ, et al. Lumboischialgia variants: vertebrogenic and non-vertebral mechanisms. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2012;(1):47 (In Russ.).]
4. Чурюканов МВ, Шевцова ГЕ, Загоруйко ОИ. Нейропатический компонент люмбоишиалгии — механизмы развития и пути коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;(1):90-6. doi: 10.17116/jnevro20171171190-96 [Churyukanov MV, Shevtsova GE, Zagoruko OI. A neuropathic component of lumboischialgia: mechanisms of development and treatment approaches. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2017;(1):90-6. doi: 10.17116/jnevro20171171190-96 In Russ.).]
5. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):17-9. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.020. Epub 2009 Sep 16.
6. Defrin R, Brill S, Goor-Arieh I. «Shooting pain» in lumbar radiculopathy and trigeminal neuralgia, and ideas concerning its neural substrates. *Pain*. 2020 Feb;161(2):308-18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001729
7. Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков: Пер. с англ. 2-е изд. Под общей ред. проф. Широкова ВА. Москва: МЕДпресс-информ; 2015. 472 с. [Kremer U. *Zabolevaniya mezhpozvonkovykh diskov* [Diseases of the intervertebral discs]. Ed. Shirokov VA. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 472 p. (In Russ.).]
8. McKenzie RA. The lumbar spine: Mechanical diagnosis and therapy. Waikanae, New Zealand: Spinal Publications; 1981.
9. Мументалер М, Штер М, Мюллер-Фаль Г. Поражение периферических нервов и корешковые синдромы. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. [Mumentaler M, Shter M, Müller-Fall G. *Porazheniye perifericheskikh nervov i koreshkovyye sindromy* [Lesion of peripheral nerves and radicular syndromes]. Moscow: MEDpress-inform; 2013 (In Russ.).]
10. Симонс ДГ, Трэвелл ДГ, Симонс ЛС. Трэвелл и Симонс. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. В 2 т. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 2005. 1192 с. [Simons DG, Trevell DG, Simons LS. *Trevell i Simons. Miofatsial'nyye boli i disfunktsii: Rukovodstvo po triggernym tochkam* [Myofascial Pain and Dysfunction: A Guide to Trigger Points]. In 2 vol. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2005. 1192 p. (In Russ.).]
11. Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016 Jul;20(6):861-73. doi: 10.1002/ejp.838. Epub 2016 Mar 2.
12. Бадюкин ВВ. Переносимость и безопасность мелоксикама. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(26):2037-41. [Badokin VV. Tolerability and safety of meloxicam. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;15(26):2037-41 (In Russ.).]
13. Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29-38. doi: 10.1185/03007999709113340
14. Colberg K, Netting M, Sigmund R, et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(7):363-77. doi: 10.1185/03007999609111556
15. Парфенов ВА, Исаякин АИ, Кузьмина ТИ и др. Лечение пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишиалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):57-62. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-57-62 [Parfenov VA, Isaikin AI, Kuzmina TI, et al. Treatment of patients with acute and subacute lumbodynia and lumbar ischialgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):57-62. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-57-62 (In Russ.).]
16. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис®) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):68-72. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387 [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):68-73. doi: 10.14412/2074-2711-2012-387 (In Russ.).]
17. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российской 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 N.N., Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.).]
18. 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. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78 (In Russ.).]
19. Скоробогатых КВ, Азимова ЮЭ. Сравнительная эффективность толперизона и мелоксикама при лечении острой неспецифической боли в шейном отделе позвоночника. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):37-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-37-41

[Skorobogatykh KV, Azimova YuE. Efficacy of tolperisone versus meloxicam in the treatment of nonspecific acute neck pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):37-41. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-37-41 (In Russ.)].

20. 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

[Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
9.09.2020/1.11.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Широков В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5308-2025>
Терехов Н.Л. <https://orcid.org/0000-0001-7527-8099>
Потатурко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4457-7093>

Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях и отставание в практике

Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Олейник А.А., Щетинина А.М.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, негативно влияющим на все сферы жизни, с необходимостью длительного приема антиэпилептических препаратов (АЭП), с высокой частотой побочных эффектов.

Цель работы – определить основные направления исследований, посвященных проблеме беременности при эпилепсии, с анализом результатов исследований.

Материал и методы. Проведен аналитический обзор публикаций по вопросам беременности при эпилепсии за последние 10 лет, их перспективности и прогностической значимости для решения научно-практических задач.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что риск учащения приступов в 15 раз ниже, если приступы удалось взять под контроль за 9–12 мес до наступления беременности. Некомплаентность терапии АЭП во время беременности является причиной рецидивов, учащения приступов, эпилептического статуса. Изменение концентраций АЭП в крови во время беременности требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции суточных дозировок АЭП. Показанием к кесареву сечению при эпилепсии служит высокий перинатальный и материнский риск. Грудное вскармливание при эпилепсии у матери показано при персонализированном подходе. Исследование предикторов изменения частоты приступов, совершенствование прегравидарной подготовки являются перспективными направлениями оптимизации исходов беременности при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; женщины; беременность; приступы; эпилептический статус; кесарево сечение; антиэпилептические препараты.

Контакты: Наталья Евгеньевна Иванова; ivamel@yandex.ru

Для ссылки: Иванова НЕ, Одинцова ГВ, Олейник АА, Щетинина АМ. Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях и отставание в практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-77-82

Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes and obstetric complications. Progress in studies and lag in practice

Ivanova N.E., Odintsova G.V., Oleinik A.A., Shchetinina A.M.

Prof. A.L. Polenov Russian Neurosurgical Research Institute, Branch, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg 12, Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia

Epilepsy is a common neurological disease that negatively affects all areas of life, with a need to take antiepileptic drugs (AEDs) for a long time and with a high incidence of side effects.

Objective: to determine the main directions of studies dealing with the problem of pregnancy in epilepsy, by analyzing their results.

Material and methods. Over past 10-year publications on pregnancy in epilepsy, their prospects for and prognostic significance for solving scientific and practical problems underwent an analytical review.

Results and discussion. It was found that the risk for higher frequency of seizures was 15 times lower if the latter were controlled within 9–12 months before pregnancy. AED therapy noncompliance during pregnancy is the cause of relapses, increased seizure frequency, and status epilepticus. Changes in the blood concentrations of AED during pregnancy require therapeutic drug monitoring and correction of daily dosages of these drugs. The indication for caesarean section in epilepsy is a high perinatal and maternal risk. Breastfeeding in maternal epilepsy is indicated applying a personalized approach. Studying the predictors of changes in the frequency of seizures and improving pregravid preparation are promising areas for optimizing pregnancy outcomes in epilepsy.

Keywords: epilepsy; women; pregnancy; seizures; status epilepticus; cesarean section; antiepileptic drugs.

Contact: Natalia Evgenyevna Ivanova; ivamel@yandex.ru

For reference: Ivanova NE, Odintsova GV, Oleinik AA, Shchetinina AM. Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes obstetric complications. Progress in studies and lag in practice. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):77–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-77-82

Проблема эпилепсии приобрела мировое значение в свете выпущенного в 2019 г. доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения» [1]. Эпилепсия остается распространенным неврологическим заболеванием с необходимостью длительного приема одного или нескольких антиэпилептических препаратов (АЭП) и с высокими показателями побочных эффектов [2]. Важными причинами социальной дезадаптации женщин с эпилепсией являются семейные отношения и проблема материнства [3]. Исторически сложившаяся ситуация с социальной депривацией эпилепсии обусловила отставание научных исследований от реальных потребностей в области репродукции. Эпилепсия у женщин сопряжена с высокой частотой репродуктивных потерь, низким показателем фертильности, риском мальформаций плода и нейроповеденческой тератогенностью [4]. Изучение влияния новых АЭП на плод в клинических исследованиях запрещено во всем мире по этическим соображениям, но проведение метаанализов часто затрудняется методическими расхождениями при сборе материала.

Американская академия неврологии (The American Academy of Neurology, AAN) в 2009 г. опубликовала специальные рекомендации по ведению женщин с эпилепсией с фокусом на беременность [5, 6]. Однако за прошедшие годы произошли значительные сдвиги в эпилептологии и фармакотерапии эпилепсии, внедрены новые АЭП. В 2019 г. опубликованы данные Европейского регистра беременности при эпилепсии (EURAP) по рискам для плода, связанным с эпилепсией матери [7].

Ряд важных вопросов, касающихся эпилепсии и беременности, не проанализирован в рандомизированных клинических испытаниях. Недостаточность доказательной базы неизбежно приводит к необходимости регулярных систематических обзоров исследований по проблеме беременности у женщин с эпилепсией.

Цель исследования – определить основные направления изучения проблемы беременности у женщин с эпилепсией с анализом результатов исследований, их прогностической значимости на основе систематического аналитического обзора публикаций, посвященных теме эпилепсии и беременности, за 2009–2020 гг., с акцентом на российские исследования.

Материал и методы. Описание аналитического процесса. Дизайн исследования – ретроспективное наблюдательное. В научную группу вошли научные сотрудники, врачи-неврологи. Работа поддержана грантом РФФИ «Экспансия» № 19-113-50452.

Обзор литературы и подбор статей. Предметом исследования являлись научные работы, посвященные беременности при эпилепсии. Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Web of Science) за 2009–2020 гг. В качестве ключевых слов использованы: эпилепсия, беременность, приступы, антиэпилептические препараты, тератогенез, грудное вскармливание. В первичный анализ включено 200 публикаций; тезисы и экспериментальные работы на животных исключены из дальнейшего анализа. В окончательный анализ включено 50 статей, посвященных проблеме беременности у женщин с эпилепсией, отобранных по принципу оригинальности и широты области исследования, относящихся к двум основным темам: I – течение эпилепсии у бе-

ременных, в первую очередь изменение частоты эпилептических приступов (ЭП) при беременности; II – осложнения беременности при эпилепсии. Определены изменения в клинических рекомендациях.

Результаты. Доклад «Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения» (2019) представляет собой первый глобальный доклад по эпилепсии, подготовленный ВОЗ и ключевыми партнерами, с фактическими данными о бремени эпилепсии [1]. Необходимо отметить возросшее число публикаций по теме беременности у женщин с эпилепсией по сравнению с данными 2009 г.

I. Течение эпилепсии при беременности

1. Изменение частоты ЭП. Одним из важнейших вопросов является влияние беременности на течение эпилепсии. Соответствующие регистры вносят существенный вклад в исследование динамики эпилепсии при беременности. С 2017 г. в Российской Федерации начал работу Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ) [8]. Частота контроля ЭП во время беременности различается по данным разных авторов. Так, из 1297 беременностей в работе S.V. Thomas и соавт. [9] в 47,8% случаев отмечался полный контроль ЭП во время беременности; в исследовании Ш.И. Магалова и соавт. [10], включавшем 96 пациенток, отсутствие ЭП наблюдалось у 32% беременных, ЭП отмечались у 72%, у 16% – частота ЭП не менялась. Данные EURAP [11] показывают динамику контроля ЭП на протяжении всей беременности: от 58,3% в 2006 г. до 66,6% в 2013 г., при этом частота ЭП ухудшалась в 15,8%, не изменялась – в 70,5% случаев. Таким образом, контроль ЭП при беременности варьирует в диапазоне от 32 до 66,6%.

По данным AAN (2009), не выявлено достаточно доказательств, чтобы подтвердить или опровергнуть повышенный риск развития при беременности эпилептического статуса (ЭС) [6]. ЭС при беременности часто обусловлен субъективными факторами [12]. В 4,2% из 24 наблюдений ЭС развивался при самостоятельной отмене АЭП [13]. Причиной ЭС может быть острая патология нервной системы [14]. При частоте ЭС 3,9% в 1 из 6 случаев ЭС отмечался при беременности [15]. У значительного числа женщин наблюдалось увеличение частоты ЭП; распространенность ЭС составила 8,5% [16].

2. Рецидив ЭП и дебют эпилепсии во время беременности. При беременности чаще происходит рецидив эпилепсии, реже встречается ее дебют. Рецидив эпилепсии отмечался в 25% случаев [12], а ее дебют во время беременности варьирует, по данным литературы, в широких пределах: от 2,1% [17] до 11,4% случаев (в когорте из 1041 женщины) [18].

3. Влияние формы эпилепсии на изменение частоты ЭП при беременности. У беременных с эпилепсией достаточно высок удельный вес идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [19]. Не имели учащения ЭП во время беременности 73,2% пациенток с ИГЭ, ухудшение отмечалось у 27% [20]. По данным Д.В. Дмитренко и соавт. [12], женщины с ИГЭ в 77,7% случаев не имели ЭП во время беременности. Женщины с ИГЭ чаще не испытывали ЭП (73,6%), чем женщины с фокальной эпилепсией (ФЭ); $p < 0,0001$ [11]. У беременных с ФЭ отсутствие ЭП наблюдалось в 26,3% случаев, учащение – в 33,3%, не изменились – в 14,1% (у беременных с ИГЭ – 43; 14,2 и 21,4% соответст-

венно) [10]. Ухудшение контроля ЭП во время беременности наблюдается чаще у женщин с ФЭ, чем с ИГЭ [21].

4. *АЭП и изменение частоты ЭП при беременности.* У женщин с эпилепсией риски неконтролируемых ЭП во время беременности должны быть сбалансированы с потенциальными тератогенными эффектами АЭП. В 2009 г. при исследовании частоты ЭП при лечении ламотриджином в виде монотерапии увеличение ЭП отмечено в 19% случаев [22]. Данные австралийского регистра беременности подтверждают хорошую эффективность леветирацетама при контроле ЭП при беременности [23]. Беременность может влиять на фармакокинетику АЭП на любом уровне в зависимости от типа препарата [24] из-за изменений в клиренсе и объеме распределения [25]. Во время беременности наблюдалось снижение концентраций ламотриджина, леветирацетама, активного метаболита окскарбазепина, топирамата и зонисамида. Ранний терапевтический мониторинг лекарств и коррекция дозы могут помочь избежать учащения ЭП [26, 27]. Среди пациентов ($n=51$), которые перешли с ВК на другие препараты, в 70,6% случаев отмечалось клиническое ухудшение [28]. Нежелательные побочные реакции при применении вальпроатов чаще регистрировались у гетерозиготных носителей однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9*3* (27,3%) [29]. Наиболее распространенные схемы монотерапии АЭП: ламотриджин (42,1%), леветирацетам (37,5%), карбамазепин (5,4%), зонисамид (5,0%), окскарбазепин (4,6%) и топирамат (3,1%) [30]. Беременности на фоне политерапии реже протекают без ЭП, чем при монотерапии (как при ФЭ, так и при ИГЭ). Безопасность стимуляции блуждающего нерва при беременности недостаточно исследована [31]. Важно стремиться к наименьшей эффективной дозе АЭП при зачатии и на ранних сроках, следует уделять больше внимания корректировке дозы в ходе беременности [11].

5. *Предикторы учащения ЭП при беременности.* По данным ААН (2009), в случаях если женщины не имели ЭП за 9 мес – 1 год до зачатия, частота контроля ЭП при беременности составляет до 84–92% [6]. Наиболее значимым для учащения ЭП при ИГЭ такой показатель, как частота ЭП >1 раза в год; интериктальные эпилептиформные разряды положительно коррелируют с учащением ЭП во время беременности ($r=0,76$; $p=0,00001$) [20]. Если ЭП происходили в течение 1 мес до зачатия, то в 91,9% случаев они продолжают во время беременности (при отсутствии в течение этого месяца – только в 42,9%). Женщины, у которых были ЭП за 1 мес до зачатия, имеют в 15 раз более высокий риск ЭП при беременности ($p=0,001$) [9]. В 18,7% случаев во время беременности проводилось изменение дозы АЭП (самостоятельно или акушером-гинекологом), что вызывает учащение ЭП [12]. Несоблюдение режима, депривация сна и нарушение приверженности терапии приводят к ухудшению течения эпилепсии во время беременности [18]. Опубликована прогностическая модель определения риска ЭП при беременности и до 6 нед после родов на основе данных проспективного когортного исследования EMPiRE [32]. Более чем у 90% женщин, страдающих эпилепсией, можно ожидать благоприятный исход беременности и родов [33].

Выводы:

1. Риск учащения ЭП в 15 раз ниже при контроле ЭП за 9–12 мес до наступления беременности.
2. Контроль ЭП при беременности чаще отмечается при ИГЭ, чем при ФЭ.

3. Некомплаентность медикаментозного лечения эпилепсии во время беременности является нередкой причиной рецидивов, учащения ЭП, ЭС во время беременности.
4. Изменение концентраций АЭП в крови во время беременности требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции суточных дозировок АЭП.

II. Беременность при эпилепсии

1. *Осложнения беременности.* При эпилепсии остаются незапланируемыми 55% беременностей (у здоровых женщин – 48%) [34]. Однако могут отмечаться прямое повреждающее влияние на плод, гипоксия плода при развитии генерализованных эпилептических припадков, внутриутробная гибель плода при ЭС [35]. Наиболее часто встречающиеся осложнения беременности и родов у женщин с эпилепсией – это анемия, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды [36]. Самыми частыми причинами госпитализации были фетоплацентарная недостаточность (13,2%), угроза прерывания беременности (27,9%), отеки (29,5%), умеренная преэклампсия (1,6%) [37]. Эпилепсия – значительный фактор риска преждевременных родов, кесарева сечения, гипоксии плода и оценки по шкале Апгар ≤ 7 через 5 мин [38]. За последние годы среди женщин с эпилепсией выявлены увеличение процента индуцированных родов ($p<0,005$), использования эпидуральной анальгезии ($p<0,005$) и уменьшение легкой преэклампсии ($p=0,006$), возрастание риска тяжелой преэклампсии, увеличение применения фолиевой кислоты, снижение распространенности курения во время беременности ($p<0,005$) [39].

2. *Роды. Кесарево сечение.* Частота абдоминального родоразрешения у беременных с эпилепсией составила 21% от всей экстрагенитальной патологии [40]. В 4,3% случаев роды были преждевременными, в 73,33% зарегистрированы нормальные вагинальные роды [41]. У 5,7% женщин с эпилепсией на фоне политерапии родились недоношенные дети, доношенные дети рождены в 94,3% случаев [42]. Показанием к кесареву сечению при эпилепсии служит высокий перинатальный и материнский риск [43].

3. *Тератогенез и здоровье потомства.* Распространенность мальформаций при монотерапии снизилась с 6,0% в 2000–2005 гг. до 4,4% в 2010–2013 гг. [24]. Механизмы тератогенности вальпроатов: окислительный стресс, антагонизм с фолатами, нарушения экспрессии белков-транспортёров с увеличением в результате содержания и накоплением АЭП в тканях плода [44]. Мнение о необходимости применения фолиевой кислоты в I триместре беременности пациентками с эпилепсией единое [45]. Частота рождения новорожденных с задержкой внутриутробного развития плода I–II степени составила 20%, с оценкой по шкале Апгар 8 на 1-й минуте родились 85% новорожденных [46]. У детей, рожденных от матерей с эпилепсией, чаще встречались малые аномалии развития и гипотрофия легкой степени [47]. В резидуальном периоде у 71,1% детей отмечены значимые расстройства двигательного и когнитивного характера, у 13,3% сформировалась эпилепсия [33]. Ламотриджин, фенобарбитал, прегабалин, примидон, тиагабин, эсикарбазепин, бриварацетам, перампанел, зонисамид, лакосамид или спорадическое использование бензодиазепинов в низких дозах считаются

вполне безопасными для грудного вскармливания [48]. Решение о грудном вскармливании должно учитывать вид АЭП, его дозу, уровень в сыворотке, показатели передачи и элиминации у младенца, состояние новорожденного младенца. Применение вальпроатов при беременности противопоказано в связи с их высоким тератогенным риском.

Выводы:

1. Планирование беременности и прегравидарная подготовка являются перспективными методами снижения осложнений беременности при эпилепсии.
2. Применение наименьшей эффективной дозы АЭП при зачатии и на ранних сроках беременности, корректировка дозировок во время беременности снижают риск тератогенеза и оптимизируют исходы.
3. Показание к кесареву сечению при эпилепсии – высокий перинатальный и материнский риск.
4. Грудное вскармливание при эпилепсии матери показано при персонализированном подходе.

Обсуждение. Проведенный обзор исследований по вопросам беременности и эпилепсии с фокусом на изменение частоты ЭП и акушерские осложнения подтвердил актуальность и разносторонность проблемы. Активно развивается исследование новых возможностей фармакотерапии эпилепсии новейшими АЭП [49], их влияния на частоту ЭП [30]. Появление в России собственного регистра беременности и эпилепсии способствует изменению спектра АЭП, значимых при беременности [8]. Перспективным остается

изучение предикторов изменения частоты ЭП при беременности [9, 32]. В последнее время исследования в области беременности при эпилепсии активно ассимилируют методы широкого круга естественных и гуманитарных наук (нейрофизиологии, нейробиологии, молекулярной, поведенческой генетики и др.) [29, 44]. Осложнения беременности у женщин с эпилепсией активно изучаются акушерами-гинекологами [35, 37]. При бесплодии применяются вспомогательные репродуктивные технологии [50]. Российская противоэпилептическая лига информировала медицинское сообщество о последних применениях вальпроатов при беременности и о необходимых мерах их профилактики [51]. Изучение влияния эпилепсии и АЭП на развитие потомства приобрело комплексный характер [38, 41, 42]. В фокусе научного внимания влияние эпилепсии и АЭП на физическое развитие плода и новорожденного [7, 46], вопросы грудного вскармливания [34, 48], вопросы нейроповеденческой тератогенности АЭП [7, 44]. Беременность при эпилепсии является комплексной социально-медицинской, фармакотерапевтической проблемой и должна исследоваться с этих позиций [51, 52]. Фармакогенетические исследования активно используются в практической деятельности [29].

Заключение. Комплексное исследование фундаментальных механизмов, лежащих в основе репродуктивного здоровья человека и общества, а также их нарушений, является важнейшей междисциплинарной научной задачей, имеющей особое социальное значение.

Систематические обзоры могут помочь практикующим врачам решать конкретные практические вопросы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эпилепсия. Важнейшая задача общественного здравоохранения. Резюме. (WHO/MSD/MER/19.2). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. [*Epilepsija. Vazhneyshaya zadacha obshchestvennogo zdravooohraneniya. Rezyume*]. World Health Organization WHO, International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Geneva; 2019.
2. Ковалева ИЮ. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):51-61. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061 [Kovaleva IYu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017;9(1):51-61. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061 (In Russ.)].
3. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮВ, Муравьева АВ. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):15-20. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Govorina YuV, Muravieva AV. Social adaptation and quality of life in reproductive-aged women with epilepsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks*. 2015;7(3):15-20. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-15-20 (In Russ.)].
4. Власов ПН. Беременность при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009;1(1):8-13. [Vlasov PN. Pregnancy in epilepsy: an evidence-based medicine approach. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2009;1(1):8-13 (In Russ.)].
5. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x
6. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Epilepsia*. 2009 May 1;50(5):1229-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x
7. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
8. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горюшкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
9. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):e85-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x. Epub 2012 Mar 16.
10. Магалов ШИ, Багирова ХФ, Меликова ШЯ, Алиева КК. Течение парциальных и идиопатических эпилепсий у беременных. *Национальный журнал неврологии (Баку)*. 2017;1(S1):74-9. [Magalov ShI, Bagirova HF, Melikova ShY, Aliyeva KK. The course of partial and idiopathic epilepsies in pregnant women. *Natl J Neurol*. 2017;1(S1):74-9 (In Russ.)].
11. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302. Epub 2013 Jul 12.

12. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ и др. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2014;(9):36-45. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Egorova AT. Seizures control during pregnancy. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;(9):36-45 (In Russ.)].
13. Гейбатова ЛГ, Умаханова ЗР, Мурачуева ФА. Особенности наблюдения и коррекция терапии антиэпилептическими препаратами в различные сроки незапланированной беременности у женщин с эпилепсией. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2013;(1):50-5. [Geibatova LG, Umakhanova ZR, Murachueva FA. Features of observation and correction of aed therapy at various times of unplanned pregnancy in women with epilepsy. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. 2013;(1):50-5 (In Russ.)].
14. Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, et al. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2015 Nov;57:204-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.07.068. Epub 2015 Jul 14.
15. Иванова НЕ, Кравцова СВ, Иванов АЮ, Одинцова ГВ. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):199-202. [Ivanova NE, Kravtsova SV, Ivanov AYU, Odintsova GV. Epileptic status epidemiological aspects in women with epilepsy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4):199-202 (In Russ.)].
16. Kuszniur Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*. 2019 Jul;69:251-7. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.009. Epub 2019 May 13.
17. Li W, Hao N, Xiao Y, Zhou D. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 1:98(27):e16156. doi: 10.1097/MD.00000000000016156
18. Меликова ШЯ. Особенности течения фокальной эпилепсии у беременных. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):729-32. [Melikova ShYa. The peculiarities of focal epilepsy in pregnant women. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;98(5):729-32 (In Russ.)].
19. Якунина АВ. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода при юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1S):13-7. [Yakunina AV. Features of the gestation course, delivery, and postpartum period in women with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):13-7 (In Russ.)].
20. Гребенюк ОВ, Светлик МВ, Алифирова ВМ и др. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в стационарном и постгравидарном периодах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(5):24-30. doi: 10.20538/1682-0363-2013-5-24-30 [Grebenuk OV, Svetlik MV, Alifiriva VM, et al. Clinical and EEG predictors of increased frequency of generalized seizures in gestational and postgravidarum period. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013;12(5):24-30. doi: 10.20538/1682-0363-2013-5-24-30 (In Russ.)].
21. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):459-64. doi: 10.1007/s13760-018-0974-0. Epub 2018 Jul 6.
22. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2163-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02166.x. Epub 2009 Jun 1.
23. Vajda FJE, O'Brien T, Lander C, et al. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia*. 2014 Aug;55(8):1229-34. doi: 10.1111/epi.12711. Epub 2014 Jul 3.
24. Tomson T, Landmark J, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):405-14. doi: 10.1111/epi.12109. Epub 2013 Jan 29.
25. Thangaratnam S, Marlin N, Newton S, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 May;22(23):1-152. doi: 10.3310/hta22230
26. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Apr;59(4):427-45. doi: 10.1007/s40262-019-00845-2
27. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2015 Oct;15(10):1171-87. doi: 10.1586/14737175.2015.1083422. Epub 2015 Sep 1.
28. Cerulli Irelli E, Morano A, Cocchi E, et al. Doing without valproate in women of child-bearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia*. 2020 Jan;61(1):107-14. doi: 10.1111/epi.16407. Epub 2019 Dec 11.
29. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):11-20 (In Russ.)].
30. Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul;84:10-14. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.009. Epub 2018 May 3.
31. Sabers A, Battino D, Bonizzoni E, et al. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:159-62. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.013.
32. Allotey J, Fernandez-Felix BM, Zamora J, et al. Predicting seizures in pregnant women with epilepsy: Development and external validation of a prognostic model. *PLoS Med*. 2019 May 13;16(5):e1002802. doi: 10.1371/journal.pmed.1002802. eCollection 2019 May.
33. Прусакова ОИ. Тактика ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией. *Охрана материнства и детства*. 2016;(1):31-7. [Prusakova OI. Management of pregnancy in women with epilepsy. *Ohrana materinstva i detstva*. 2016;(1):31-7 (In Russ.)].
34. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):e1031-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000006173. Epub 2018 Aug 10.
35. Цивцивадзе ЕБ, Власов ПН, Петрухин ВА. Репродуктивные и акушерские проблемы у женщин с эпилепсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(3):29-37. [Tsivtsivadze EB, Vlasov PN, Petrukhin VA. Reproductive and obstetric problems in women with epilepsy. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(3):29-37 (In Russ.)].
36. Гафурова МР. Оценка эффективности системы прегравидарной подготовки в оптимизации перинатальных исходов у женщин с эпилепсией. *Уральский медицинский журнал*. 2014;(7):47-51. [Gafurova MR. Evaluation of the effectiveness of the training pregravidal optimize perinatal outcomes in women with epilepsy. *Ural'skiy medicinskij zhurnal*. 2014;(7):47-51 (In Russ.)].
37. Петрухин ВА, Рязанцева ЕВ, Цивцивадзе ЕБ и др. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Доктор.Ру*. 2017;8(137):22-7. [Petrukhin VA, Ryazantseva EV, Tsivtsivadze EB, et al. Management of Pregnancy and Childbirth in Women with Epilepsy. *Doctor.Ru*. 2017;8(137):22-7 (In Russ.)].
38. Melikova S, Bagirova H, Magalov S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv Syst*. 2020 Apr;36(4):775-82. doi: 10.1007/s00381-019-04435-2. Epub 2019 Nov 30.
39. Danielsson KC, Gilhus NE, Borthen I, et al. Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One*. 2019 Nov 25;14(11):e0225334. doi: 10.1371/journal.pone.0225334. eCollection 2019.

40. Хасанов АА, Галимова ИР, Яковлев НВ и др. Редкое осложнение беременности при эпилепсии. *Практическая медицина*. 2012;64(8-1):119-20. [Hasanov AA, Galimova IR, Yakovlev NV. A rare complication of pregnancy at epilepsy. *Prakticheskaja medicina*. 2012;64(8-1):119-20 (In Russ.)].
41. Galappatthy P, Liyanage CK, Lucas MN, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: A comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 14;18(1):Article number 230. doi: 10.1186/s12884-018-1857-3
42. Мамбеткаримова МС, Мирзаджанова ММ. Влияние противосудорожных препаратов на частоту врожденных пороков развития у детей, рожденных от женщин с эпилепсией. В кн.: Сборник статей победителей Международной научно-практической конференции. Пенза: Наука и просвещение; 2017. С. 231-4. [Mambetkarimova MS, Mirzadzhanova MM. The effect of antiepileptic drugs on the incidence of congenital malformations in children born to women with epilepsy. In: *Sbornik statey pobediteley Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Collection of articles of the winners of the International Scientific and Practical Conference]. Penza: Nauka i prosveshcheniye; 2017. P. 231-4 (In Russ.)].
43. Берберян СВ, Ефремов КВ. Беременность при эпилепсии: каков может быть прогноз? *Синергия наук*. 2018;(20):712-7. [Berberjan SV, Efremov KV. Pregnancy with epilepsy: what is the prognosis? *Sinergija nauk*. 2018;(20):712-7 (In Russ.)].
44. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 (In Russ.)].
45. Цивцивадзе ЕБ, Рязанцева ЕВ, Новикова СВ и др. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(1):69-76. doi: 10.17116/rosakush201818169-76 [Tsivtsivadze EB, Ryazantseva EV, Novikova SV, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with epilepsy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(1):69-76. doi: 10.17116/rosakush201818169-76 (In Russ.)].
46. Рязанцева ЕВ, Цивцивадзе ЕБ, Новикова СВ, Власов ПН. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018;(1):22-5. [Ryazantseva EV, Tsivtsivadze EB, Novikova SV, Vlasov PN. Management of pregnancy and delivery women with epilepsy. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg*. 2018;(1):22-5 (In Russ.)].
47. Головкина НВ, Егорова АТ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ. Сравнительная клиническая и антропометрическая характеристика новорожденных, рожденных от матерей с эпилепсией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(3-3):363-7. [Golovkina NV, Egorova AT, Shnyder NA, Govorina YuB. Comparative clinical and anthropometric characteristics of newborns were born from mothers with epilepsy. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(3-3):363-7 (In Russ.)].
48. Cabo-Lopez I, Canneti B, Puy-Nunez A. Epilepsy and breastfeeding: from myth to reality. *Rev Neurol*. 2019 Jul 16;69(2):68-76. doi: 10.33588/rn.6902.2019037
49. Жидкова ИА, Карлов ВА, Власов ПН. Новые возможности фармакотерапии эпилепсии: место эликарбазепина ацетата в лечении фокальных эпилепсий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2018;118:140-5. [Zhydkova IA, Karlov VA, Vlasov PN. New possibilities of pharmacotherapy of epilepsy: Eslicarbazepine acetate in treatment of focal epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118:140-5 (In Russ.)].
50. Горелова ИВ, Чугунова АА, Одинцова ГВ. Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии: клинический случай и обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):57-62. doi: 10.17116/repro20192503157 [Gorelova IV, Chugunova AA, Odintsova GV. Epilepsy and assisted reproductive technologies: case report and literature review. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):57-62. doi: 10.17116/repro20192503157 (In Russ.)].
51. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110-23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(2):110-23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 (In Russ.)].
52. Одинцова ГВ, Александров МВ, Нестерова СВ. Особенности социальной адаптации женщин репродуктивного возраста при эпилепсии и мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1S):46-50. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50 [Odintsova GV, Aleksandrov MV, Nesterova SV. The characteristics of social adaptation in reproductive-aged women with epilepsy and migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):46-50. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-46-50 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2020/1.10.2020/25.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-113-50452. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-113-50452. 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.

Иванова Н.Е. <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Одинцова Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

Олейник А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0848-5706>

Щетинина А.М. <https://orcid.org/0000-0002-0963-5315>

Современные представления о механизмах формирования и стратегиях лечения миофасциального болевого синдрома

Табеева Г.Р., Кирьянова Е.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) – это регионарный болевой синдром, который может диагностироваться в любой возрастной группе и характеризуется присутствием триггерной точки в вовлеченной в патологический процесс мышце. Уточнение молекулярных механизмов формирования триггерных точек и дисрегуляции специфических белков скелетной мускулатуры важно для понимания причин аномального сокращения саркомеров, наблюдаемого при миофасциальной боли. Широкая вариабельность применения диагностических критериев в отдельных случаях приводит к невозможности проведения метаанализа данных, в связи с чем активно ведется поиск «золотого стандарта» диагностики МФБС. На данный момент первостепенное диагностическое значение имеет специальный клинический осмотр. В статье рассматриваются различные варианты лечения миофасциальной боли, обсуждается приоритетное значение применения нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов, а также методов немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром; триггерная точка; регионарная боль; мышечно-скелетная боль.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кирьянова ЕА. Современные представления о механизмах формирования и стратегиях лечения миофасциального болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-83-89

Contemporary views of the mechanisms for development of myofascial pain syndrome and its treatment strategies

Tabeeva G.R., Kiryanova E.A.

*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*

Myofascial pain syndrome (MFPS) is a regional pain syndrome that can be diagnosed in any age group and is characterized by the presence of a trigger point in the muscle involved in the pathological process. Clarifying the molecular mechanisms of trigger point formation and dysregulation of specific skeletal muscle proteins is important to understand the causes of abnormal sarcomere contraction observed in myofascial pain. Wide variability in using the diagnostic criteria in some cases leads to the impossibility of performing a meta-analysis of the data; in this connection, the search for the gold standard for MFPS diagnosis is actively underway. At the moment, a special clinical examination is of paramount diagnostic value. The paper considers various treatment options for myofascial pain and discusses the priority importance of using non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants, as well as non-drug therapies.

Keywords: myofascial pain syndrome; trigger point; regional pain; musculoskeletal pain.

Contact: Gyuzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Kiryanova EA. Contemporary views of the mechanisms for development of myofascial pain syndrome and its treatment strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-83-89

Мышечно-скелетная боль отмечается приблизительно у 80% популяции, а 10–20% населения страдает хронической формой заболевания. Миофасциальный болевой синдром (МФБС) является одной из лидирующих причин нетрудоспособности в возрасте от 20 до 64 лет [1]. Предполагается, что одной из причин хронизации данной боли является персистирующее влияние миофасциальных триггерных точек (МТТ), впервые описанных Дж. Трэвелл (личным врачом президента Дж. Ф. Кеннеди) и Д. Симонсом [2]. В их описании МТТ представлена как гиперирри-

тационная область мышцы, обычно расположенная внутри напряженных мышечных волокон скелетной мускулатуры [3]. По данным систематического обзора 2017 г. [4], самая частая область локализации МТТ – шейно-грудная область (62% случаев). О высокой распространенности болевых синдромов в области мышц шеи и *m. trapezius* среди трудоспособного населения свидетельствуют и данные Т. Sterud и соавт. [5]. Краниомандибулярная область вовлечена в формирование триггерных точек в 22% случаев. Расположение МТТ в области мышц рук и ног приблизи-

тельно одинаково (8 и 7% соответственно), доля тазовой и поясничной локализации в совокупности составляет 11% [4].

Факторы риска и патогенетические механизмы формирования МТТ

Предполагается, что триггерные точки являются областью повышенной возбудимости скелетной мускулатуры, вызванной, например, микротравматизацией вследствие неадекватного физического воздействия. Поэтому позное напряжение, асимметрия скелета, травма, заболевания опорно-двигательного аппарата рассматриваются в качестве факторов, которые могут способствовать появлению МТТ [6]. Кроме того, имеются данные о положительной корреляции наличия сопутствующих метаболических нарушений при МФБС, таких как дефицит витамина D, гипотиреоз и дефицит железа [7].

Приведем распространенные гипотезы формирования МТТ.

1. «Гипотеза Золушки» предполагает, что на фоне постоянного неполного сокращения мышцы появляется гиперчувствительность мышечных волокон к изменениям локальной концентрации кальция, вследствие чего наблюдается контрактура саркомеров [8].

2. Одно время превалировала теория «обобщения», или «интергированная гипотеза» патогенеза формирования МТТ, согласно которой появление аномально сокращенных саркомеров объяснялось с помощью аберрантной деполяризации двигательной концевой пластины, вызванной влиянием ацетилхолина; таким образом, персистирующее мышечное сокращение приводит к локальному выраженному дефициту аденозинтрифосфата, на фоне которого отмечается высвобождение нейрореактивных субстанций и метаболических продуктов (брадикинин, субстанция P, серотонин), способных вызвать сенситизацию и болевые ощущения [9].

3. Теория нейрогенного воспаления рассматривает важную роль в происхождении МТТ механизмов высвобождения воспалительных субстанций из аксона, следствием чего является снижение порога деполяризации и появление локальной гипералгезии [10].

4. Теория центральной сенситизации подчеркивает, что развитие центральной сенситизации обуславливает постоянная ноцицептивная афферентация от триггерных точек. Исследования показывают, что механизмы центральной сенситизации, в свою очередь, также могут обеспечивать и активность МТТ [11].

В настоящее время имеются результаты исследований, указывающие на присутствие в области триггерных точек различных патологических факторов: локального сокращения, ишемии, отека, воспаления [12, 13]. Описаны морфологические изменения при биопсии — например, отдельные исследования даже свидетельствуют в пользу наличия в МТТ таких гистологических маркеров, как красные «рваные» волокна, гигантские циркулярные мышечные волокна и «волокна, изъеденные молью» [14, 15]. В исследовании F.E. Akamatsu и соавт. [16] при биопсии МТТ обнаружено увеличение А-волокон при уменьшении представленности I-волокон. Во многих исследованиях на фоне аномально сокращенных саркомеров в области МТТ при биопсии не отмечены ни инфильтрация

клетками, сопровождающими процессы воспаления, ни признаки фиброза, хотя на животных моделях в отдельных исследованиях показана инфильтрация области МТТ воспалительными клетками [17]. Имелись попытки воспроизведения МТТ в мышце на крысиных моделях, когда при локальном введении ацетилхолинэстеразы в скелетные мышцы крыс формировались аномально сокращенные саркомеры, что, однако, не соответствовало характеру наблюдаемых у человека с МФБС изменений сокращенных саркомеров [18]. Учитывая, что лидокаин вызывает дозозависимое снижение уровня ацетилхолина, в исследовании H. Ga и соавт. [19] проводили внутримышечное введение лидокаина в одной группе и стимуляцию «сухой» иглой — в другой. Оказалось, что в группе инъекций с помощью сухой иглы улучшение наступало более чем на 40% чаще, чем в группе, получающей инъекции лидокаина [19]. Специальные исследования влияния инъекций ботулинического токсина А на МФБС демонстрируют сомнительный эффект [20]. Поэтому теория, связанная с влиянием ацетилхолина, теряет лидирующую позицию, так как не выявлено ни влияния на болевой порог, ни снижения интенсивности боли на фоне терапии ботулиническим токсином А, не обнаружено и терапевтическое преимущество инъекций с лидокаином над стимуляцией «сухой» иглой.

Наблюдаемое повышение уровней интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли α , брадикинина, кальцитонин-ген-родственного пептида, норадреналина в области МТТ приводит к периферической сенситизации [21]. Некоторые исследователи отмечают достоверные различия концентрации цитокинов, нейропептидов, катехоламинов в области активных МТТ по сравнению с контрольной биопсией [22].

Описания уменьшения количества митохондрий при электронной микроскопии биоптатов МТТ послужили стимулом для проведения исследования, касающегося определения признаков митохондриальной патологии при МФБС, которое, однако, показало отрицательные результаты [23]. Таким образом, хотя уже давно известно, что МФБС характеризуется аномальным сокращением саркомеров внутри мышечных волокон, до сих пор нет четкого понимания патогенетического механизма формирования описанных изменений.

В последнее время получила развитие теория, предполагающая наличие положительной обратной связи поддержания МТТ на молекулярном уровне по причине дисрегуляции специфических белков [24]. В настоящее время известно, что тирозин-киназный рецептор (receptor tyrosine kinases, РТК) и Rho-киназы участвуют в процессе Ca²⁺-чувствительного мышечного сокращения. Ерh-белки способны усиливать взаимодействие между актиновыми филаментами и ремоделировать актиновый цитоскелет [25]. Имеющиеся данные предполагают важную роль в развитии периферической сенситизации активации сигнального пути РТК-семейства белков [26].

При изучении сигнальных путей, обеспечивающих мышечное сокращение, с помощью панели антител наглядно показан процесс гиперфосфорилирования 15 белков из семейства РТК и гипофосфорилирования двух белков из этого семейства в области МТТ, что указывает на корреляцию появления МТТ и нарушения регуляции

RTK-белков. С помощью секвенирования и РНК-анализа в области МТТ подтверждена дисрегуляция данного сигнального пути, обеспечивающего мышечное сокращение. Оказалось, что по сравнению с контрольной группой наблюдается значительное нарушение регуляции 15 белков из семейства RTK в виде увеличения активности, а также снижения функции двух белков из семейства RTK, сопровождающееся частичным повышением экспрессии EphB1/EphB2 на мембранах мышечных клеток, в которых присутствуют аномально сокращенные саркомеры [24].

Таким образом, на данный момент предполагается, что аномальное сокращение саркомеров вызвано локальной аномальной активностью белков скелетной мускулатуры. Несмотря на остающиеся вопросы, данная теория максимально приближена к поиску первичного механизма формирования МТТ и объясняет наблюдаемые изменения биоптатов.

Диагностика МФБС

Пальпация мышц во время осмотра – ключевая техника диагностики триггерных точек. При нажатии на триггерную точку пациент может резко дернуться, вскрикнуть, что получило название «симптом прыжка». При этом воспроизводится паттерн боли, который обычно беспокоит пациента, а под пальцами врача ощущается напряженный мышечный тяж/узел. Также во время обследования под пальцами врача может отмечаться мышечный спазм в области МТТ [6]. На основании особенностей воспроизведения болевого паттерна МТТ разделены на активные и латентные: согласно более ранним описаниям, отличие активной МТТ от латентной заключается в том, что активная МТТ является причиной интенсивной боли не только во время пальпации, но и спонтанно во время осмотра. В соответствии с описаниями Д. Симонса, триггерные точки могут являться причиной двигательной и автономной дисфункции. Даже латентная триггерная точка способна ограничивать объем движений, связанных с вовлечением данной мышцы [27], или вовсе являться причиной мышечной слабости [28]. Часто их локальное расположение вдоль скелетной мускулатуры имеет характерные особенности, поэтому при наличии МФБС триггерные точки могут пальпироваться у разных людей в одних и тех же местах. В связи с этим имеются различные варианты карт с указанием топографических ориентиров МТТ. Интересно, что вышерасположенная подкожная жировая клетчатка над МТТ может быть изменена по типу подкожного панникулита, характеризующегося видными и пальпируемыми изменениями подкожного слоя в виде гранулезной структуры [29].

Таким образом, многие исследователи руководствуются оригинальными критериями диагностики МФБС, предложенными Дж. Трэвелл и Д. Симонсом [29]:

А. «Большие» критерии, включающие все пять признаков:

- 1) жалобы на местную, или регионарную, боль;
- 2) пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
- 3) участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- 4) характерный паттерн отраженной боли или обнаружение зон расстройств чувствительности;

5) ограничение функциональной активности мышцы, имеющей триггерную точку.
Б. «Малые» критерии (при наличии минимум одного из трех):

- 1) воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции МТТ;
- 2) локальный судорожный ответ при пальпации МТТ пораженной мышцы или при проколе ее инъекционной иглой;
- 3) уменьшение боли при растяжении мышцы, поверхностном охлаждении или при введении в МТТ анестетика.

Несмотря на неопределенность концепции МТТ и субъективные диагностические мануальные пальпаторные методы, диагноз МФБС принят Международной ассоциацией изучения боли (International Association for the Study of Pain, IASP) [30], но до сих пор предпринимаются активные попытки оптимизации и объективизации критериев диагностики МФБС.

Например, в 2007 г. Е. А. Tough и соавт. [31] идентифицировали 19 различных вариантов диагностических критериев МТТ. В первом систематическом обзоре, посвященном использованию критериев МФБС в клинических исследованиях с 2007 до 2019 г., из 478 подходящих по теме включено в анализ только 198 публикаций с релевантными описаниями диагностического поиска МТТ. На основании оставшихся публикаций сделан вывод о наличии 23 используемых комбинаций диагностических критериев МФБС, среди которых самое частое сочетание представляет собой комбинация «области мышечного напряжения», «воспроизведения паттерна иррадиирующей боли» и «локального сокращения при пальпации» (28 исследований, 22%), что является свидетельством высокой вариабельности использования критериев диагностики [32].

Необходимо заметить, что в 2017 г. опубликованы результаты первого международного консенсуса по диагностическим критериям триггерных точек [33], цель которого состояла в разработке кластера необходимых критериев диагностики МТТ. Шестьдесят экспертов из 12 стран на основе данных метаанализов и систематических обзоров определили кластер из трех необходимых критериев: наличие напряженного мышечного тяжа, гиперчувствительной области в нем и воспроизводимой характерной боли при пальпации. Для диагностики наличия МТТ необходимо соответствие по крайней мере двум из трех критериев. Большинство (80%) международных экспертов согласились, что воспроизводимые при пальпации МТТ ощущения могут включать не только локальную боль, но и другие различные сенсорные ощущения, в том числе иррадиацию боли, глубокое ощущение боли, тупую ноющую боль, покалывание и жжение; 84% экспертов ответили, что главным клиническим признаком, позволяющим дифференцировать активную и латентную МТТ, является воспроизведение любого из перечисленных симптомов при стимуляции активной точки, от которого страдает пациент, и распознавание/узнавание паттерна боли пациентом (в отличие от наличия спонтанной боли, характеризующей наличие активной точки в описаниях Д. Симонса, так как на момент осмотра спонтанная боль может отсутствовать).

На сегодняшний день имеются результаты исследований, указывающие на возможность применения ультразвуковой диагностики МТТ [12, 34]. Применение простого, безопасного, доступного и неинвазивного метода позволяет дифференцировать бурсит, тендинит, а также активные и латентные МТТ от окружающих тканей скелетной мускулатуры с помощью В-режима, доплер-эффекта, усиления контрастности и эластографии [34]. Для внедрения критериев ультразвуковой диагностики в диагностические критерии требуются мультицентровые исследования его специфичности и чувствительности в сравнении с пальпаторным обследованием.

При игольчатой электромиографии у 15% пациентов в области МТТ регистрируются сложные повторяющиеся (псевдомиотонические) разряды, причем чем больше у пациента триггерных точек, тем выше вероятность обнаружить данные изменения. Кроме того, в области триггерных точек отмечается активность концевых пластин (по типу «морского шума в ракушке» и спайков), но вследствие низкой специфичности данный вид спонтанной электрической активности не используется для верификации МТТ [35].

Современные стратегии лечения МФБС

МФБС свойственны доброкачественный характер заболевания и высокая вероятность быстрого выздоровления. Принцип лечения МФБС традиционно складывается из трех основополагающих направлений воздействия: обезболивание, расслабление и растяжение [29].

Для уменьшения болевого синдрома часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их эффект связан с ингибированием фермента циклооксигеназы и подавлением синтеза простагландинов, что позволяет уменьшить периферическую сенситизацию и импульсацию от периферических ноцицепторов. К сожалению, длительность их приема ограничена в связи с возможным язвообразованием и желудочно-кишечным кровотечением, периферическими отеками и нарушением функции внутренних органов [36]. Интересно, что в недавнем исследовании G. Affaitati и соавт. [37], в котором изучалась эффективность локальных инъекций лидокаина в область цервикальных МТТ по сравнению с топическим воздействием препаратов НПВП, не выявлено достоверных различий эффективности, отмечено удобство лечения топическим НПВП. Таким образом,

Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале и вербальной шкале оценки боли у пациентов с миофасциальным болевым синдромом до введения препарата Мидокалм®-Рихтер, через 3 и 10 сут лечения [42], баллы, M±σ

Pain intensity according to the visual analogue scale and the verbal pain rating scale in patients with myofascial pain syndrome before Mydocalm®-Richter administration at 3 and 10 days of treatment, scores [42], M±σ

Шкала опросника Мак-Гилла	До введения	Через 3 сут	Через 10 сут
Индекс числа выбранных дескрипторов	14,74±2,86	9,64±3,90	5,67±2,34
Ранговый индекс боли	33,90±9,03	14,13±5,80	7,38±4,05

в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о более эффективной терапии с помощью инъекций лидокаина, несмотря на широкое распространение данного метода.

Ацеклофенак длительное время используется в клинической практике для лечения острой и хронической боли. За счет ингибирования циклооксигеназы-1 и, в большей степени, циклооксигеназы-2 наблюдаются выраженное противовоспалительное действие и меньший спектр побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В России препарат зарегистрирован в 2002 г. под торговым названием «Аэртал®». Учитывая, что совместное применение НПВП и миорелаксанта оказывает более выраженный противоболевой эффект, позволяет снизить дозы препаратов НПВП, облегчить проведение физиотерапевтических манипуляций и быстрее достичь желаемого результата, в терапии многих болевых синдромов, в том числе и МФБС, используется данная комбинация препаратов [38, 39].

В исследовании Д.О. Рожкова и соавт. [40], включавшем 112 пациентов, показаны частые причины неспецифической боли в спине (патология фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений, МФБС), причем МФБС являлся причиной болевого синдрома в 52% случаев. При биопсии МТТ не выявлено признаков некроза, фиброза, воспалительной инфильтрации, что согласуется с данными зарубежных авторов. На фоне проведения комбинированной терапии ацеклофенаком 200 мг/сут в сочетании с толперизоном 450 мг/сут и немедикаментозной терапией отмечен значительный положительный эффект в течение 2 нед. В случае усиления боли на фоне физической нагрузки выполняли локальное введение анестетика в МТТ и проводили курс комбинированной терапии, что позволило купировать болевой синдром и увеличить двигательную активность пациентов.

Также, согласно результатам пострегистрационного исследования «ПАРУС», Ф.И. Девликамовой [41] показана высокая эффективность при МФБС введения в МТТ препарата Мидокалм®-Рихтер (толперизон 100 мг + лидокаин 2,5 мг) и ежедневного назначения Мидокалма® в дозировке 150 мг/сут. На 3-й день отмечался выраженный анальгетический, а на 10-й день – максимальный релаксирующий эффект, что позволило значительно повысить качество жизни пациентов (см. таблицу и рисунок). При повторном ультразвуковом исследовании в области МТТ обнаруживалась положительная динамика в виде улучшения и восстановления локального кровообращения.

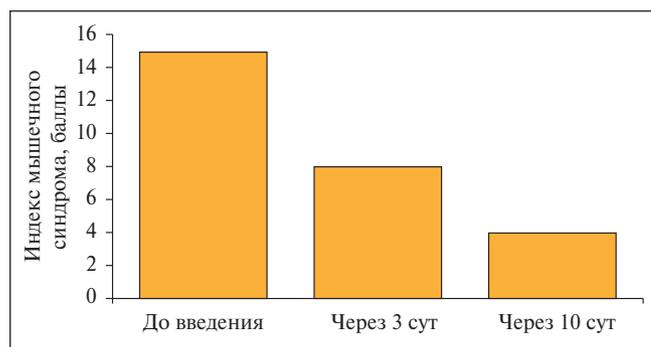
Как видно из рисунка, эффективность локальной терапии толперизоном достигается быстро: уже через 3 сут отмечается очевидное анальгетическое и миорелаксирующее действие, а через 10 сут терапии наблюдается трехкратное снижение выраженности исходных проявлений болевого синдрома.

Как указано ранее, терапия МФБС ботулиническим токсином А на данный момент характеризуется противоречивыми результатами. На-

пример, при лечении височно-нижнечелюстной дисфункции, часто сопряженной с МТТ, в отдельных исследованиях показана эффективность локальных инъекций ботулинического токсина А, в то время как в других – нет [42, 43].

Среди немедикаментозных методов лечения наиболее часто используют мануальную терапию. Мануальные техники лечения МФБС включают в себя методы растяжения мышечной фасции во время пальпаторного надавливания и скольжения по мышце. Систематический обзор восьми рандомизированных контролируемых исследований мануальных техник массажа (массаж МТТ, или myofascial release), включивший 457 пациентов, показал позитивный результат в виде уменьшения боли и улучшения функции вовлеченных мышц в результате проведенного лечения, но только в трех из них указано сохранение достоверного улучшения до 2 мес после терапии [44]. Эффект лечения с помощью «сухой» тонкой иглы без инъекций и местного воздействия лекарственных препаратов, как считается, достигается благодаря воздействию на воротный контроль боли. В систематическом обзоре L. Liu и соавт. [45] при сравнении метода «сухой» иглы с методами акупунктуры и плацебо-иглоукальванием в 11 рандомизированных контролируемых исследованиях оказалось, что «сухое» иглоукальвание значительно уменьшает болевые ощущения, хотя не все авторы согласны с данным выводом. Предполагается, что есть пациенты, хорошо отвечающие на данный вид терапии, обычно после лечения у них наблюдается регресс спонтанного болевого синдрома, вызываемого МТТ [46]. Аналогичные результаты получены при проведении акупунктуры, но не в фиксированные точки традиционных «меридианов», а именно в области МТТ [47].

Таким образом, хороший эффект комбинации ацеклофенака, толперизона и нелекарственных методов терапии достигается благодаря уменьшению уровня ин-



Индекс мышечного синдрома в МТТ до введения препарата Мидокалм®-Рихтер, через 3 и 10 сут лечения, баллы [42]
Muscle syndrome index in the myofascial trigger points before Mydocalm®-Richter administration at 3 and 10 days of treatment, scores [42]

терлейкинов и медиаторов воспаления, миорелаксирующему эффекту (в том числе влиянию на Ca^{2+} -ассоциированное мышечное сокращение [48]), снижению периферической сенситизации и действию на механизмы воротного контроля боли, приводящие к уменьшению болевых ощущений, что составляет ключевые аспекты патогенеза поддержания активности МТТ [49]. Тем не менее наиболее эффективным считается мультидисциплинарный подход к лечению МФБС с участием физиотерапевта, психолога, невролога, анестезиолога, психиатра и социального работника. Психологические методы включают в себя когнитивно-поведенческую терапию, образовательную программу при болевых синдромах. С помощью комплексного подхода к терапии пациент возвращается к работе и сохраняет профессиональную, социальную и бытовую активность [50].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fleckenstein J, Zaps D, Riger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2010;11:32. doi: 10.1186/1471-2474-11-32
- Bagg JE Jr. The President's physician. *Tex Heart Inst J.* 2003;30(1):1-2.
- Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983.
- Stoop R, Clijsen R, Leoni D, et al. Evolution of the methodological quality of controlled clinical trials for myofascial trigger point treatments for the period 1978–2015: A systematic review. *Musculoskeletal Sci Pract.* 2017; 30:1-9. doi:10.1016/j.msksp.2017.04.009
- Sterud T, Johannessen HA, Tynes T. Work-related psychosocial and mechanical risk factors for neck/shoulder pain: a 3-year follow-up study of the general working population in Norway. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014 Jul;87(5):471-81. doi: 10.1007/s00420-013-0886-5. Epub 2013 May 26.
- Hall BH. Chronic Myofascial Pain, Fibromyalgia, and Myofascial Trigger Points. In *Evaluation and Management of Chronic Pain for Primary Care.* Springer, Cham; 2020. P. 245-53.
- Saxena A, Chansoria M, Tomar G, Kumar A. Myofascial pain syndrome: an overview. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015 Mar;29(1):16-21. doi: 10.3109/15360288.2014.997853. Epub 2015 Jan 5.
- Bron C, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Oct;16(5):439-44. doi: 10.1007/s11916-012-0289-4
- Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(6):468-75. doi: 10.1007/s11916-004-0069-x
- Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):392-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu471. Epub 2014 Dec 3.
- Fernandez-de-las-Penas C, Dommerholt J. Myofascial trigger points: peripheral or central phenomenon? *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(1):395. doi: 10.1007/s11926-013-0395-2
- Srbely JZ, Kumbhare D, Grosman-Rimon L. A narrative review of new trends in the diagnosis of myofascial trigger points: diagnostic ultrasound imaging and biomarkers. *J Can Chiropr Assoc.* 2016 Sep;60(3):220-5.

13. Bourgaize S, Newton G, Kumbhare D, Srbely J. A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: implications for differential diagnosis and management. *J Can Chiropr Assoc.* 2018;62(1):26-41.
14. Larsson SE, Bengtsson A, Bodegard L, et al. Muscle changes in work-related chronic myalgia. *Acta Orthop Scand.* 1988 Oct;59(5):552-6. doi: 10.3109/17453678809148783
15. Windisch A, Reitingner A, Traxler H, et al. Morphology and histochemistry of myogelosis. *Clin Anat.* 1999;12(4):266-71. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1999)12:4<266::AID-CA5>3.0.CO;2-G
16. Akamatsu FE, Ayres BR, Saleh SO, et al. Trigger points: an anatomical substratum. *Biomed Res Int.* 2015;2015:623287. doi: 10.1155/2015/623287. Epub 2015 Feb 24.
17. Huang QM, Ye G, Zhao ZY, et al. Myoelectrical activity and muscle morphology in a rat model of myofascial trigger points induced by blunt trauma to the vastus medialis. *Acupunct Med.* 2013;31:65-73. doi: 10.1136/acupmed-2012-010129
18. Mense S, Simons DG, Hoheisel U, Quenzer B. Lesions of rat skeletal muscle after local block of acetylcholinesterase and neuromuscular stimulation. *J Appl Physiol (1985).* 2003 Jun;94(6):2494-501. doi: 10.1152/jap-physiol.00727.2002. Epub 2003 Feb 7.
19. Ga H, Koh HJ, Choi JH, Kim CH. Intramuscular and nerve root stimulation vs lidocaine injection to trigger points in myofascial pain syndrome. *J Rehabil Med.* 2007 May;39(5):374-8. doi: 10.2340/16501977-0058
20. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain.* 2011;152:1988-96. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.036
21. Grosman-Rimon L, Parkinson W, Upadhye S, et al. Circulating biomarkers in acute myofascial pain: a case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(37):e4650. doi: 10.1097/MD.0000000000004650
22. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther.* 2008 Oct;12(4):371-84. doi: 10.1016/j.jbmt.2008.06.006. Epub 2008 Aug 13.
23. Fischer MJ, Horvath G, Krismer M, et al. Evaluation of mitochondrial function in chronic myofascial trigger points—a prospective cohort pilot study using high-resolution respirometry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):388. doi: 10.1186/s12891-018-2307-0
24. Jin F, Guo Y, Wang Z, et al. The pathophysiological nature of sarcomeres in trigger points in patients with myofascial pain syndrome: a preliminary study. *Eur J Pain.* 2020 Aug 25. doi: 10.1002/ejp.1647. Online ahead of print.
25. Tolias KF, Bikoff JB, Kane CG, et al. The Rac1 guanine nucleotide exchange factor Tiam1 mediates EphB receptor-dependent dendritic spine development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 24;104(17):7265-70. doi: 10.1073/pnas.0702044104. Epub 2007 Apr 17.
26. Rivat C, Sar C, Mechaly I, et al. Inhibition of neuronal FLT3 receptor tyrosine kinase alleviates peripheral neuropathic pain in mice. *Nat Commun.* 2018 Mar 12;9(1):1042. doi: 10.1038/s41467-018-03496-2
27. Trampas A, Kitsios A, Sykaras E, et al. Physical therapy in sport clinical massage and modified proprioceptive neuromuscular facilitation stretching in males with latent myofascial trigger points. *Phys Ther Sport.* 2010;11(3):91-8. doi: 10.1016/j.ptsp.2010.02.003
28. Ge H-Y, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Accelerated muscle fatigability of latent myofascial trigger points in humans. *Pain Med.* 2012 Jul;13(7):957-64. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01416.x. Epub 2012 Jun 13.
29. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell and Simons' myofascial pain and dysfunction the trigger point manual. In: Upper half of body. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. Vol. 1.
30. Harden R, Bruehl S, Gass S, et al. Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: a national survey of pain management providers. *Clin J Pain.* 2000 Mar;16(1):64-72. doi: 10.1097/00002508-200003000-00010
31. Tough EA, White AR, Richards S, Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome - evidence from a review of the literature. *Clin J Pain.* 2007;23(3):278-86. doi: 10.1097/AJP.0b013e31802fda7c
32. Li L, Stoop R, Clijns R, et al. Criteria Used for the Diagnosis of Myofascial Trigger Points in Clinical Trials on Physical Therapy: Updated Systematic Review. *Clin J Pain.* 2020 Dec;36(12):955-67. doi: 10.1097/AJP.0000000000000875
33. Fernandez-de-las-Penas C, Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain Med.* 2017;19(1):142-50. doi: 10.1093/pm/pnx207
34. Adigozali H, Shadmehr A, Ebrahimi E, et al. B mode, Doppler and ultrasound elastography imaging on active trigger point in women with myofascial pain syndrome treated by dry needling. *Musc Lig Tend J.* 2019; 9(3):417-24. doi: 10.32098/mltj.03.2019.16
35. Partanen J. Electromyography in myofascial syndrome. EMG Methods for Evaluating Muscle and Nerve Function. 2012. 55 p.
36. Rainsford K. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med.* 1999 Dec 13;107(6A):27S-35S; discussion 35S-36S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00365-4
37. Affaitati G, Costantini R, Tana C, et al. Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: a retrospective analysis. *J Headache Pain.* 2018;19:104. doi: 10.1186/s10194-018-0934-3
38. Евдокимова ЕМ, Шагбазян АЭ, Табеева ГР. Миофасциальный болевой синдром: клинико-патофизиологические аспекты и эффективное обезболивание. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;38:18-27. [Yevdokimova YeM, Shagbazyan AE, Tabeyeva GR. Myofascial pain syndrome: clinical and pathophysiological aspects and effective pain. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2017;38:18-27 (In Russ.)].
39. Huang-Lionnet JH, Hameed H, Cohen SP. Pharmacologic management of myofascial pain. *Essentials PainMed.* 4th ed. Elsevier; 2018. P. 475-84e.
40. Рожков ДО, Зиновьева ОЕ, Баринов АН и др. Миофасциальный болевой синдром у пациенток с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(2):57-63. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-57-63 [Rozhkov DO, Zinov'yeva OE, Barinov AN, et al. Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):57-63. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-57-63 (In Russ.)].
41. Девликамова ФИ. Результаты пострегистративного исследования «ПАРУС» по оценке эффективности и безопасности препарата Мидокалм-Рихтер в локальной инъекционной терапии миофасциальной триггерной зоны. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):81-8. doi: 10.26444/terarkh2018906122-129 [Devlikamova FI. Results of the post-registration clinical study «PARUS» on efficiency and safety assessment of mydocalm-richter for local injection therapy of a myofascial trigger zone. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(6):81-8. doi: 10.26444/terarkh2018906122-129 (In Russ.)].
42. Heir GM. The efficacy of pharmacologic treatment of Temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018 Aug;30(3):279-85. doi: 10.1016/j.coms.2018.05.001. Epub 2018 Jul 5.
43. Khalifeh M, Mehta K, Varguise N, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2016 Dec;147(12):959-73.e1. doi: 10.1016/j.adaj.2016.08.022. Epub 2016 Oct 10.
44. Kalichman L, Ben DC. Effect of self-myofascial release on myofascial pain, muscle flexibility, and strength: a narrative review. *J Bodyw Mov Ther.* 2017 Apr;21(2):446-51. doi: 10.1016/j.jbmt.2016.11.006. Epub 2016 Nov 14.

45. Liu L, Huang Q-M, Liu Q-G, et al. Evidence for dry needling in the management of myofascial trigger points associated with low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Jan;99(1):144-52.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2017.06.008. Epub 2017 Jul 8.
46. Gerber LH, Sikdar S, Aredo JV, et al. Beneficial effects of dry needling for treatment of chronic myofascial pain persist for 6 weeks after treatment completion. *PM R.* 2017 Feb;9(2):105-112. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.06.006. Epub 2016 Jun 11.
47. Wang R, Li X, Zhou S, et al. Manual acupuncture for myofascial pain syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Acupunct Med.* 2017 Aug;35(4):241-50. doi: 10.1136/acupmed-2016-011176. Epub 2017 Jan 23.
48. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма®. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* 2013;(2):7-12. [Kukushkin ML. A modern look at the mechanism of action of Mydocalm®. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2013;(2):7-12 (In Russ.)].
49. Gerwin RD, Cagnie B, Petrovic M, et al. Foci of Segmentally Contracted Sarcomeres in Trapezius Muscle Biopsy Specimens in Myalgic and Nonmyalgic Human Subjects: Preliminary Results. *Pain Med.* 2020 Oct;21(10):2348-56. doi: 10.1093/pm/pnaa019. Epub 2020 Apr 14.
50. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2011. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML. *Bol' (prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachey)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2011. 512 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.10.2020/19.11.2020/21.11.2010

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Gedeon Richter. 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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
Кирьянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO

Шавловская О.А.¹, Золотовская И.А.², Прокофьева Ю.А.^{3,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

³Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ⁴Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 11

Хроническая боль (ХБ) по-прежнему является одной из актуальных проблем современной медицины. Представлен обзор основных фармакотерапевтических подходов с позиций рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO). При подготовке данного материала проведен анализ работ, опубликованных и доступных на ресурсах: PubMed, EMBASE, Cochrane, eLIBRARY. Представлены основные патогенетические механизмы развития болевого синдрома при остеоартрите (ОА), включая синовиальное воспаление и связанные с ним иммунные нарушения. Рассмотрены варианты формирования болевого синдрома, основные прогностические исходы в зависимости от механизма боли с обоснованием применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или хондропротекторов (ХП). В соответствии с рекомендациями ESCEO отмечено, что при старте терапии ОА следует в качестве первого шага рассматривать ХП (с длительным назначением и фармацевтического качества), далее добавлять НПВП (местно), затем (при неэффективности) — пероральные НПВП, за исключением пациентов с ОА тазобедренного сустава. Известно, что внутримышечное введение ХП (в частности, хондроитина сульфата — ХС) позволяет увеличить их биодоступность. Назначение глюкозамина сульфата (ГС) рекомендуется пациентам старше 60 лет. Согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019), следует применять ХС и ГС в качестве препаратов базовой терапии ОА, с первого шага и на всех последующих этапах.

Ключевые слова: хондропротекторы; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; остеоартрит; ESCEO.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮА. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95

A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines

Shavlovskaya O.A.¹, Zolotovskaya I.A.², Prokofyeva Yu.A.^{3,4}

¹Mental Health Research Center, Moscow; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁴21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Chronic pain (CP) is still one of the urgent problems of modern medicine. The paper provides a review of the main pharmacotherapeutic approaches from the standpoint of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) guidelines. When preparing this material, the authors have analyzed the publications available in the resources: PubMed, EMBASE, Cochrane, and eLIBRARY. The paper presents the main pathogenetic mechanisms of pain syndrome development in osteoarthritis (OA), including synovial inflammation and associated immune disorders. It considers the types of development of pain syndrome and the main prognostic outcomes according the mechanism of pain, providing a rationale for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or chondroprotectors (CPs). In accordance with the ESCEO guidelines, it is noted that when starting OA therapy, CPs should be considered as the first step (in their long-term prescription and pharmaceutical quality), then NSAIDs should be added (topically), then (if ineffective) orally, by excluding patients with hip OA. It is known that the intramuscular administration of CPs (chondroitin sulfate (CS) in particular) can increase their bioavailability. The use of glucosamine sulfate (GS) is recommended for patients over 60 years of age. According to the recommendations of the 2019 ESCEO experts, CS and GS should be used as a disease-modifying OA drug from the first step and at all subsequent stages.

Keywords: chondroprotectors; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; osteoarthritis; ESCEO.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95

Болезни опорно-двигательной системы стоят на первом месте по обращаемости за медицинской помощью по поводу хронической боли [1, 2]. Представленность боли в спине (БС) в общей популяции выглядит следующим образом: коленные/тазобедренные суставы – до 57,8% [3], плечевой сустав – 48–84% [4, 5], боль в нижней части спины (БНЧС) – до 85% [6]. Через год после дебюта БНЧС 33% больных испытывают умеренную, 15% – сильную боль [7], у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой БС наблюдается рецидив [8]. Распространенность хронической боли (ХБ) в старших возрастных группах варьирует от 27 до 86% [9].

Механизмы формирования болевого синдрома

Важная роль в патогенезе боли при остеоартрите (ОА) принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в деградации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α и др., которые способствуют активации ряда ферментов: коллагеназы, агреканазы, эластазы, простагландина (ПГ) E2 и пр., – повреждающих коллаген и протеогликаны [10].

Среди этиопатогенетических механизмов БС рассматриваются скелетно-мышечный вариант боли (СМБ; чаще у лиц молодого и среднего возраста – как правило, острая боль) и периферический невропатический вариант боли (чаще ХБ в суставах у лиц старшего возраста) [11]. Пациенты молодого и среднего возраста (18–50 лет), у которых нет признаков опасного заболевания («красных флажков»), с типичной клинической картиной БНЧС, имеют благоприятный прогноз: интенсивность БС значимо уменьшается уже через 1–3 нед, полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90% случаев – до 6 нед) [12]. Для пациентов старших возрастных групп характерно длительное течение БС – от 3–6 до 25–30 лет [13–15].

Поиск новых подходов к терапии боли

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно применяются у пациентов со СМБ в минимально эффективных дозах и короткими курсами [16], что не всегда приемлемо при лечении ХБ у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника. Основными стратегическими задачами терапии ОА являются уменьшение выраженности БС и сохранение хряща, в связи с чем несомненный интерес представляют лекарственные препараты (ЛП), сопоставимые по эффектам с НПВП, но с лучшим профилем безопасности и хондропротективным действием. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма ПГ посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты и вызывать развитие серьезных осложнений, таких как язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечения, кардиотоксичность и др. [17].

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). Гликозаминогликаны, входящие в состав ХП, являются структурными элементами натуральной хрящевой ткани, оказывают болезнь-модифицирующее действие, угнетая воспаление в тканях сустава и улучшая фосфорно-кальциевый обмен [18].

Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) [19] в 2003 г. ХП отнесены к ЛП замедленного действия симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA) [20], они включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [21]. К ЛП группы SYSADOA относятся хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин сульфат (ГС), обладающие хондростимулирующим и хондропротективным действием.

Рекомендации ESCEO

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO). В международную рабочую группу ESCEO вошли 13 клиницистов и ученых из разных стран, имевших опыт проведения клинических исследований по проблеме ОА. В 2019 г. появился обновленный Европейский алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава [22, 23], согласно которому применение ХП составляет базовую часть лечения ОА (шаг 1). В Рекомендациях впервые выделены три принципиально важных момента: 1) начинать терапию ОА надо с ХС и ГС, а уже потом добавлять топические НПВП; 2) ХС и ГС должны быть фармацевтического качества; 3) пероральные (п/о) формы ХС и ГС должны применяться длительно (см. рисунок) [23].

В плане медикаментозного лечения ОА различной локализации как американские, так и европейские специалисты проявляют единодушие, за исключением внутрисуставного (в/с) введения глюкокортикоидов, в отличие от новых рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 г. [23, 24], в которых рекомендуется начинать с топических НПВП, как препаратов с меньшими системными побочными эффектами. Именно такую терапию ACR считает предпочтительной: сначала топические, затем (при неэффективности) п/о НПВП. И только при ОА тазобедренного сустава сразу рекомендуются п/о НПВП, что связано с глубиной залегания структур, задействованных в патогенезе ОА.

НПВП рекомендуются при острой БНЧС (средний уровень доказательности) [12], и использование их должно проводиться коротким курсом, в минимальных эффективных дозах, с учетом риска возможных побочных эффектов [25].

Акцент на хондропротекторы

Противовоспалительные свойства ХП объясняются подавлением провоспалительных цитокинов: в подавлении каскада асептического воспаления вследствие активации ядерного фактора транскрипции κB , в том числе экспрессии матриксных металлопротеиназ, ИЛ1 β и ИЛ8, ЦОГ-2, фактора некроза опухоли α , – ХС и ГС ингибируют, а не активируют перечисленные процессы [26]. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез гликозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и способствуют восстановлению структуры хрящевой ткани [27].

Эксперты ESCEO, ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, неоднократно продемонстрированной клинической эффективности, в отличие от других солей и разновидностей ГС, настоятельно рекомендуют использовать при ОА ХС и ГС фармацевтического рецептурного качества [28]. Данные рекомендации не относятся к БАДам, имеющим «следы» нестандартизированных по содержанию ХС и ГС.

Назначение ХС рекомендовано пациентам старше 60 лет с целью купирования и профилактики обострений БС, но при наличии противопоказаний к НПВП или старческой астении [29–31] (*уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 1; <http://rgnkc.ru>*). Большая часть ХС выпускается в виде форм для п/о применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в ЖКТ [32], тогда как внутримышечное (в/м) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии. В России доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), эффективность которого доказана в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) К1/1216-1 [33]. Для купирования БС в суставах

рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг/сут, через день, курсом 25–30 инъекций. ХС также может быть рекомендован пациентам с генерализованным ОА и старческой астений [34].

Назначение ГС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах с целью купирования БС [35, 36] (*уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 2; <http://rgnkc.ru>*). Имеющиеся доказательства эффективности ГС при боли в суставах относятся к фармацевтической субстанции [22, 37]. Целесообразно использовать ГС п/о в дозе 1500 мг/сут курсом 12 нед, можно повторять с интервалом 2 мес. Размер клинического эффекта для ГС при БС, оцениваемый по результатам анализа РКИ, можно считать умеренным, но он выше, чем у парацетамола [38], и в том же диапазоне, что у п/о НПВП при коротком назначении [36]. ГС может быть использован как адьювантное средство при назначении НПВП, приводя к развитию анальгетического и противовоспалительного эффекта на меньших дозах НПВП [39]. В России доступны парентеральные формы ГС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в РКИ [40].

Результаты исследований, подтверждающие высокую эффективность ХП

В метаанализе с участием пациентов (n=3791) с ОА коленных и тазобедренных суставов в возрасте 58,2–67,3 года 1886 получали п/о фармацевтический ХС (основная группа) ≥800 мг/сут и 1905 – плацебо (группа контроля). Длительность лечения составила 13–104 нед. Часть пациентов по требованию принимали НПВП. Один из основных выводов метаанализа – что влияние ХС на боль и функциональное состояние неодинаково и что его эффект зависит от бренда ЛП. Наиболее высокая эффективность в отношении подавления БС получена в исследованиях с назначением фармацевтического ХС, нежели ХС других производителей [31]. Это объясняет позицию ESCEO относительно необходимости назначать исключительно патентованные ЛП, в основе которых есть ГС и ХС, для достижения клинического эффекта при ОА [28, 41].

Качество ХС должно строго регулироваться и быть стандартизированным, что обеспечивает профиль его безопасности. Следует использовать ЛП фармацевтического класса, поскольку ХС экстрагируется из различных тканей (бычьих, свиных, куриных, акулиных, рыбьих) [10]; таким образом, любые изменения его физико-химических свойств могут отразиться на профиле безопасности препарата [42] и получаемые препараты будут иметь различные молекулярную массу, паттерны сульфатирования [43], характерологическую вязкость, абсорбцию, биодоступность [44].

В России применяется ЛП Хондрогард® (для в/м и в/с введения), содержащий фармацевтическую эталонную европейскую субстанцию ХС CS-BIOACTIVE©Биоиберика С.А.У. (Испания), получаемую из хрящевой ткани быка. В 2017 г. Научно-исследовательским институтом ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование (n=102) по оценке эффективности и безопасности Хондрогарда® при ОА коленных суставов при различных способах введения (<https://grls.rosminzdrav.ru>). Преимущества отмечены в группе комбинированного лечения (в/с + последующее в/м введение). При любом способе введения препарат быстро и эффективно уменьшал боль

Основные принципы	
Базовый набор:	информированное обучение контроль массы тела комплекс физических упражнений
Шаг 1. Базовая терапия	
при наличии симптомов:	коррекция опорной нагрузки:
– рецептурный ГС и/или ХС – при необходимости – парацетамол	– ортезы и бандажи коленного сустава – ортопедические стельки
если симптомы сохраняются:	рекомендации специалиста:
– местные формы НПВП	– иные реабилитационные мероприятия
Шаг 2. Расширенное фармакологическое лечение	
при сохранении симптомов:	при усугублении симптоматики:
– п/о НПВП (алгоритм выбора)	– в/с гиалуроновая кислота (ГК) – в/с стероиды
Шаг 3. Последние фармакологические попытки	
– опиоиды (недельный курс) – дулоксетин	
Шаг 4. Хирургические методы лечения	

Алгоритм терапии ОА согласно рекомендациям ESCEO 2019 г. (сокращенный вариант) [23]

OA therapy algorithm according to the 2019 ESCEO guidelines (abridged version) [23]

и скованность, улучшал функциональное состояние суставов, имел высокий профиль безопасности, отмечалось снижение потребности применения НПВП [45].

Интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогард®) и ГС (Сустагард® Артро) позволила добиться эффективного обезболивания в 91,4% случаев, прием НПВП – в 62,9%. В течение 6 нед лечения ХС и ГС интенсивность боли в суставах уменьшилась на 62%, в спине – на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, существенных нежелательных явлений не отмечено, в том числе изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек. Выявлена тенденция к снижению уровня СРБ [46].

Заключение

Обновленные рекомендации ESCEO, согласно «Системе классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE), предлагают комплексный подход к лечению ОА: базисной является терапия ХП с пошаговым назначением других ЛП [47], при этом ХП не отменяются, а продолжается их применение на всех последующих этапах терапии ОА. Эксперты ESCEO обращают внимание, что в качестве первого шага при ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный ХС и/или кристаллический ГС [48].

При сопоставлении эффективности глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты отмечено, что глюкокортико-

иды позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции гиалуроновой кислоты обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес) [49]. Накоплена большая доказательная база эффективности и безопасности применения в/м ХС и ГС, как в монотерапии, так и в их комбинации. Более чем в 90% случаев наблюдается эффективное обезболивание (снижение боли на 50% и более), эффект от п/о применения комбинированных препаратов ХС + ГС наступает отсроченно, через 3–6 мес [50].

Цель лечения ОА – уменьшить симптомы, замедлить прогрессирование, уменьшить влияние ОА на качество жизни пациента. Согласно рекомендациям ESCEO (2019), следует применять ХП как препараты базовой терапии ОА с первого шага и на всех последующих этапах.

1. Назначение ХС и ГС может быть рекомендовано лицам старше 60 лет, если методы немедикаментозной терапии оказались неэффективными; выбор ЛП и режима их дозирования лучше проводить в рамках междисциплинарной гериатрической бригады.
2. Рекомендуются использовать ХП исключительно фармацевтических субстанций ХС и ГС. В России доступны парентеральные формы ХС и ГС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в РКИ (Хондрогард®, Сустагард® Артро).
3. ХП (ХС, ГС) предпочтительно назначать длительно (6–12 мес), но не курсами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
2. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444
3. Thiem U, Lamsfus R, GЯnther S, et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged \geq 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One*. 2013 Apr 30;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753. Print 2013.
4. Murphy R, Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Educating General Pract*. 2009;2(7):402–7. doi: 10.1093/innovait/inp044
5. Murphy R, Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010 Jul 22;2010:1107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673> (accessed 26.10.2020).
6. Becker HH, Redaelli M, Strauch K, et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Aug 15;35(18):1714–20. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f
7. Tegner H, Frederiksen P, Esbensen BA, et al. Neurophysiological pain education for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–86. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594
8. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102. Available from: <http://www.biomedsearch.com/nih/Low-back-pain-acute/21549023.html> (accessed 26.10.2020).
9. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 (In Russ.)].
10. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3):4277–89. doi: 10.3390/molecules20034277
11. Jones MR, Ehrhardt KP, Ripoll JG, et al. Pain in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):23. doi: 10.1007/s11916-016-0551-2
12. 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 N.N, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
13. Wilkie R, Tajar A, McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59858. doi: 10.1371/journal.pone.0059858. Epub 2013 Mar 29.
14. Leung Y-Y, Teo SL, Chua MB, et al. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(6):693–700. doi: 10.1111/ggi.12539. Epub 2015 Jun 16.
15. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaest*. 2013;111(1):13–8. doi: 10.1093/bja/aet123
16. 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. Рацио-

- нальное 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.)].
17. Наумов АВ, Ткачева ОН. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив*. 2018;(5):81-7. doi: 10.26442/terarkh201890581-87 [Naumov AV, Tkacheva ON. Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDs. *Terapevicheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(5):81-7. doi: 10.26442/terarkh201890581-87 (In Russ.)].
18. Шавловская ОА. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98-104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104 [Shavlovskaya OA. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevicheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(5):98-104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104 (In Russ.)].
19. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
20. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008. Epub 2006 Oct 11.
21. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
22. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
23. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
24. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
25. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7-16. 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). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
26. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антиразорбтивно-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. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
27. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012. Epub 2011 Aug 2.
28. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1
29. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multi-centre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
30. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. The Cochrane Collaboration Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2
31. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
32. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol*. 2016;86:112-8. doi: 10.1016/j.ijbmac.2016.01.055
33. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: КИ/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрокард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом». Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 26.10.2020). [Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: КИ/1216-1 «Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondrogard®, solution for intramuscular injection 100 mg / ml (ZAO PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis». Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 10.26.2020) (In Russ.)].
34. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
35. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319
36. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413-28. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2
37. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720x12437753
38. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil*. 2010;18:476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
39. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265. Epub 2011 Oct 9
40. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: КИ/0113-1 «Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-

контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустагард-Артро, раствор для внутримышечного у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах». Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 26.10.2020).

[Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: KI / 0113-1 «Randomized, blind, multicenter, placebo-controlled clinical study to study the efficacy and safety of Sustagard-Arthro, solution for intramuscular injection in patients with osteoarthritis of the knee joint (gonarthrosis) in parallel groups». Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 10.26.2020) (In Russ.)].

41. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. A consensus statement on the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010

42. Sobal G, Dorotka R, Menzel J, et al. Uptake studies with chondrotropic ^{99m}Tc-chondroitin sulfate in articular cartilage. Implications for imaging osteoarthritis in the knee. *Nucl Med Biol.* 2013;40(8):1013-7. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.07.007

43. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartil.* 2003;11(6):433-41. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00051-7

44. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci.* 2007;96:3168-80. doi: 10.1002/jps.20997

45. Алексеева ЛИ, Шаропова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутри суставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология.* 2018;12(2):44-49.

[Alexeeva LI, Sharopova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondrogard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with kneeosteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):44-9. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49 (In Russ.)].

46. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО и др. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *PMJ.* 2018;4(II):47-54. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/ (дата обращения 26.10.2020).

[Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, et al. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ.* 2018;4(II):47-54. Available from: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

47. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMJ.* 2019;27(4):2-6. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084> (дата обращения 26.10.2020).

[Alexeeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ.* 2019;27(4):2-6. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084> (accessed 26.10.2020). (In Russ.)].

48. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоарт-

рита с учетом обновленных международных рекомендаций. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;11(2):48-52. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uc_hetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/ (дата обращения 26.10.2020).

[Lila AM, Alexeeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2019;11(2):48052. Available from: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uc_hetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

49. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Alexeeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].

50. Шавловская ОА, Романов ИД, Артеменко АР. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;11(1):6-12. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Lechenie_nespecificeskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciyey_inyekcionnyh_form_hondroprotektorov/ (дата обращения 26.10.2020). [Shavlovskaya OA, Romanov ID, Artemenko AR. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2019;11(1):6-12. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Lechenie_nespecificeskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciyey_inyekcionnyh_form_hondroprotektorov/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted
26.09.2020/3.11.2020/8.11.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике

Головачева В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сахарный диабет (СД) и хронический алкоголизм (ХА) – это заболевания, которые повреждают множество органов и систем организма и, в частности, приводят к периферическим невропатиям. Патогенез периферических невропатий, обусловленных СД и ХА, сложен и многообразен. В зависимости от ведущего патогенетического механизма развиваются различные формы периферических невропатий. Самая распространенная форма периферической невропатии при СД – это диабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДСПН), а при ХА – алкогольная полиневропатия (АПН). Рассмотрены принципы диагностики и лечения ДСПН и АПН. Лечение ДСПН и АПН комплексное, направлено на терапию основного заболевания и включает нелекарственные и лекарственные методы. Основы лечения ДСПН – это достижение оптимального уровня гликемии, поддержание здорового образа жизни (диета, повседневная активность), коррекция сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (при их наличии), симптоматическая фармакотерапия невропатической боли (при ее наличии) с помощью антидепрессантов или антиконвульсантов. При ДСПН в клинической практике широко назначаются препараты с антиоксидантной активностью – витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) и альфа-липоевая кислота (АЛК). Лечение АПН состоит из прекращения злоупотребления алкоголем, физической и психической реабилитации, приема препаратов группы В (В₁, В₂, В₆ и В₁₂). Обсуждаются вопросы применения АЛК при ДСПН и АПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; алкогольная полиневропатия; диагностика; лечение; альфа-липоевая кислота; тиоктовая кислота.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА. Ранняя диагностика и лечение диабетической и алкогольной полиневропатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):96–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103

Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice

Golovacheva V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky 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

Diabetes mellitus (DM) and chronic alcoholism (CA) are diseases that damage many organs and systems of the body and, in particular, lead to peripheral neuropathies. The pathogenesis of peripheral neuropathies caused by diabetes mellitus (DM) and CA is complex and diverse. Different types of peripheral neuropathies develop according to the leading pathogenetic mechanism. The most common type of peripheral neuropathy in DM is diabetic distal symmetric polyneuropathy (DSPN) and that in CA is alcoholic polyneuropathy (APN). The principles of diagnosis and treatment of DSPN and APN are considered. Treatment of DSPN and APN is complex, which is aimed at treating the underlying disease and includes non-drug and drug treatments. The mainstay of DSPN treatment is achievement of the optimal blood glucose level, maintenance of a healthy lifestyle (diet, daily activity), and correction of cardiovascular comorbidities (if any) with symptomatic pharmacotherapy for neuropathic pain (if any) with antidepressants or anticonvulsants. Antioxidants, such as B group vitamins (B₁, B₆ and B₁₂) and alpha-lipoic acid (ALA), are widely used to treat DSPN in clinical practice. APN treatment involves cessation of alcohol consumption, physical and mental rehabilitation, and intake of B group vitamins (B₁, B₂, B₆ and B₁₂). The use of ALA in DSPN and APN is discussed.

Keywords: diabetic polyneuropathy; alcoholic polyneuropathy; diagnosis; treatment; alpha-lipoic acid; thioctic acid.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):96–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-96-103

Сахарный диабет (СД) и хронический алкоголизм (ХА) – распространенные в общей популяции заболевания, которые могут приводить к выраженным повреждениям периферической нервной системы [1]. При СД частота поражения периферической нервной системы варьирует от 12 до 95%, что связано с различной чувствительностью применяемых диагностических методов. Наиболее часто, в 50–70% случаев, неврологическое осложнение СД развивается в виде диабетической дистальной симметричной полиневропатии (ДСПН) [2]. Хронический алкоголизм приводит к таким неврологическим осложнениям, как периферическая невропатия, мозжечковая атаксия, нарушение сознания, когнитивные расстройства. Самая распространенная форма периферической невропатии при ХА – это алкогольная полиневропатия (АПН) [3]. Учитывая социальные особенности пациентов с ХА, частота развития АПН среди них до конца неизвестна; по разным данным, она варьирует от 25 до 66%. Авторы систематического обзора и метаанализа (2019) сделали вывод, что, если проводить клиническую беседу и неврологический осмотр, среди пациентов с ХА алкогольные невропатии в среднем обнаруживаются в 44,2% случаев, а если дополнительно использовать электронейромиографию (ЭНМГ) – то в 46,3% случаев [3].

СД и ХА – самые частые причины развития дистальных полиневропатий. ДСПН и АПН составляют 2/3 всех форм полиневропатий, встречающихся в амбулаторной практике [1].

ДСПН и АПН – это хронические заболевания, которые могут быстро прогрессировать при отсутствии лечения [1]. Нарушение чувствительности, боль, повреждения кожных покровов, образование язв на стопах и гнойных ран, расстройства устойчивости и ходьбы, периферические парезы – симптомы, которые развиваются при прогрессировании ДСПН и АПН, инвалидизируют пациентов, а в ряде случаев могут приводить к смерти [2, 4]. Ранняя диагностика ДСПН и АПН позволяет своевременно назначить лечение, снизить вероятность прогрессирования заболеваний и улучшить качество жизни. В связи с этим целесообразно рассмотреть современные принципы диагностики и эффективные методы лечения ДСПН и АПН.

Диагностика ДСПН

Диабетические невропатии классифицируются по виду поврежденных нервных волокон (сенсорные, моторные и вегетативные), по локализации поражения (фокальные, мультифокальные и генерализованные) и по течению заболевания (острые и хронические) [5]. Все генерализованные формы диабетической невропатии делят на две группы – типичную и атипичную диабетическую полиневропатию (ДПН) [2]. К типичной ДПН относится ДСПН, в основе патогенеза которой лежат нарушения метаболизма и микроциркуляции. Атипичные формы ДПН – это острая болевая невропатия Элленберга и острая болевая невропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена. Предполагают, что в основе развития атипичной ДПН лежат другие патогенетические механизмы, в частности дизиммунные. В 2017 г. Американская диабетологическая ассоциация (The American Diabetes Association) предложила упрощенную классификацию диабетических невропатий [6].

Классификация диабетических невропатий Американской диабетологической ассоциации [6]

А. Диффузные невропатии

Диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия

- Невропатия преимущественно тонких волокон
- Невропатия преимущественно толстых волокон
- Смешанная невропатия тонких и толстых волокон (наиболее распространенная форма)

Автономные невропатии

- Автономная сердечно-сосудистая невропатия. Клинические проявления: снижение variability сердечного ритма, тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, внезапная смерть (злокачественное течение аритмии)
- Автономная желудочно-кишечная невропатия. Клинические проявления: диабетический гастропарез, диабетическая энтеропатия (диарея), гипофункция кишечника (запоры)
- Автономная урогенитальная невропатия. Клинические проявления: диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь), эректильная дисфункция, женская сексуальная дисфункция

Судомоторная дисфункция

- Дистальный гипогидроз/ангидроз
- Слюнотечение

Невозможность идентифицировать гипогликемию

Нарушение функции зрачка

Б. Мононевропатии, множественные мононевропатии (атипичные формы)

Изолированная мононевропатия черепного или периферического нерва (например, невропатия глазодвигательного, локтевого, срединного, бедренного, малоберцового нерва)

Множественная мононевропатия (если поражение нескольких нервов не соответствует клинической картине полиневропатии)

В. Радиклопатия или полирадиклопатия (атипичная форма)

Радиклопатия (пояснично-крестцовая полирадиклопатия, проксимальная моторная амиотрофия)

Грудная радикулопатия

ДСПН развивается у пациентов с СД чаще всего и характеризуется поражением и чувствительных, и двигательных волокон. Степень повреждения двигательных волокон, чувствительных тонких волокон (ответственных за восприятие температуры и боли) и чувствительных толстых волокон (ответственных за восприятие прикосновений и вибрации) при ДСПН может варьировать у разных пациентов с СД в широких пределах [7]. Официальная научная группа экспертов по диабетической невропатии из Торонто (The Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group) сформулировала определение: «ДСПН – это симметричная сенсомоторная полиневропатия, которая распространяется вдоль периферических нервов (от

их дистальных отделов к проксимальным), возникает из-за нарушений метаболизма и микроциркуляции на фоне хронической гипергликемии и сердечно-сосудистых факторов риска» [8].

Клиническая картина ДСПН может различаться у разных пациентов, что делает диагностику данного заболевания непростой задачей [2, 7–11]. Однако существуют общие черты в проявлении и течении ДСПН, которые помогают врачу в дифференциальной диагностике ДСПН с другими заболеваниями периферической нервной системы. Обследование пациентов на предмет наличия ДСПН рекомендуется проводить пациентам с СД 1-го типа через 5 лет после установления диагноза, а пациентам с СД 2-го типа – сразу после установления диагноза [5]. Далее всех пациентов с СД 1-го и 2-го типа рекомендуется обследовать на наличие ДСПН ежегодно.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, ДСПН кодируется как «G63.2. Диабетическая полиневропатия» [12]. Диагноз ДСПН устанавливается на основании жалоб пациента, клинической картины заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатов инструментальных методов исследования, которые подтверждают поражение периферических нервов [2, 7, 8].

Неврологическое обследование имеет большое 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 [13].

ЭНМГ позволяет подтвердить диагноз ДСПН, а повторные исследования дают возможность в определенной степени судить о прогрессировании заболевания [2, 7]. При легких или субклинических проявлениях ДСПН наиболее часто обнаруживается замедление скорости проведения по дистальным отделам периферических нервов, что указывает на преобладание демиелинизации. Некоторые нервы поражаются в большей степени. При клинически явных формах 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.

ДСПН может дебютировать с поражения тонких волокон, которое не выявляется при ЭНМГ. В этом случае полезным оказывается проведение ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования (для исследования функции вегетативных волокон), а также количественного сенсорного тестирования (для исследования тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность) [7, 8].

У пациентов с СД в 10% случаев наблюдаются полиневропатии недиабетической природы – воспалительные, дизиммунные, гипотиреоидные, В₁₂-дефицитные, наследственные [2]. Для исключения других причин полиневропатии необходимо провести соответствующие анализы

крови (на воспалительные и дизиммунные состояния, гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂). При наличии изменений свода стопы, выраженных периферических парезах, развитии нарушений до появления СД целесообразно исключение наследственных полиневропатий, в частности наследственной моторно-сенсорной невропатии Шарко–Мари–Туа.

Для ранней диагностики ДСПН, оценки повреждения тонких и вегетативных волокон применяются такие методы, как биопсия кожи дистального отдела ноги [14], корнеальная конфокальная микроскопия [15], нейрометрия [16], исследование икроножного нерва с помощью специального устройства – DPNCheck (NeuroMetrix Inc., США) [17], исследование потоотделения стоп с помощью количественного судомоторного аксонального рефлекс-теста, теста на терморегуляторную функцию потовых желез и количественного прямого и непрямого рефлекс-теста [2].

Диагностика АПН

При ХА могут развиваться сенсомоторные и вегетативные невропатии. Рассмотрим сенсомоторную АПН, как наиболее частую форму невропатии, вызванную ХА. В клинической практике наиболее часто АПН диагностируется у пациентов от 40 до 60 лет. С возрастом распространенность АПН снижается. В общей популяции такие заболевания, как ХА и АПН, среди людей в возрасте от 65 до 75 лет встречаются в 6,1% случаев, в возрасте от 75 до 84 лет – в 1,4% случаев, а возрасте старше 85 лет – ни у кого [18]. Это связано с тем, что ХА значительно сокращает продолжительность жизни пациентов и наблюдается относительно низкая приверженность лечению. Участие родственников пациента важно с самого начала диагностики и лечения ХА и АПН.

Диагностика АПН может быть затруднена из-за того, что клиническая картина заболевания разнообразна, патогенез многокомпонентен (недостаток витамина В₁, токсическое повреждение, метаболические и сосудистые нарушения) и у пациентов с ХА могут быть другие причины повреждения периферических нервов (СД, гипотиреоз, В₁₂-дефицит, наследственные формы полиневропатии, дизиммунные заболевания и др.) [19–21]. Диагноз АПН, так же как и диагноз ДПН, основывается на жалобах пациента, клинической картине заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатах инструментальных методов исследования, подтверждающих поражение периферических нервов.

АПН – медленно прогрессирующее заболевание, которое развивается в течение нескольких месяцев или лет [19]. Сначала заболевание поражает дистальные отделы периферических нервов, и первые симптомы полиневропатии появляются в стопах. Постепенно симптомы в ногах прогрессируют по выраженности, распространяются от дистальных отделов ног к проксимальным, присоединяются полиневропатические расстройства в верхних конечностях. Обычно первые симптомы АПН – это чувствительные расстройства, которые проявляются виде парестезий, онемения и снижения вибрационной чувствительности. Клинические исследования показывают, что при АПН вибрационная чувствительность нарушается у большинства пациентов, а проприоцептивная чувствитель-

ность страдает гораздо реже [22]. При прогрессировании заболевания развиваются двигательные расстройства в виде периферических парезов в ногах, очень редко — в руках [23]. Отсутствие или снижение рефлексов с ног — частый симптом при АПН [19, 20]. У пациентов с сенсомоторной АПН часто развиваются и вегетативные нарушения (вследствие поражения вегетативных волокон периферических нервов) в виде гипергидроза ладоней и стоп, изменения цвета кожных покровов, гиперпигментации и сухости кожи. Невропатическая боль развивается у 29–56% пациентов [3].

В зависимости от ведущего патогенетического механизма выделяют три формы АПН: токсическую (собственно алкогольную), тиамин-дефицитную и смешанную [19]. Наиболее часто встречается смешанная АПН, при которой наблюдаются признаки токсической и тиамин-дефицитной полиневропатии. При токсической АПН преимущественно повреждаются тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, преобладают нарушения поверхностной чувствительности и невропатическая боль. При тиамин-дефицитной АПН преимущественно повреждаются толстые миелинизированные волокна, в меньшей степени — тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, преобладают двигательные нарушения, выражены расстройства глубокой и поверхностной чувствительности, развивается невропатическая боль. У пациента с тиамин-дефицитной АПН часто определяются факторы, предрасполагающие к дефициту тиамина: заболевания желудочно-кишечного тракта, гастрэктомия, несбалансированное питание.

Как и в диагностике ДПН, при АПН используются инструментальные методы исследования периферических нервов. ЭНМГ информативна в плане оценки функции проведения по чувствительным и двигательным волокнам [3]. При АПН происходит аксональная дегенерация нервных волокон, что отражается на результатах ЭНМГ: снижаются амплитуды потенциала действия, удлиняются Н- и F-волны. На ранних стадиях заболевания обычно определяется повреждение только чувствительных волокон, на более поздних стадиях повреждаются двигательные волокна. Нарушения в периферических нервах ног всегда преобладают над нарушениями в периферических нервах рук. С помощью ортостатической пробы, количественного вегетативного тестирования, количественного сенсорного тестирования определяют функцию проведения тонких волокон в периферических нервах.

В качестве дополнительного метода исследования проводят биопсию икроного нерва или кожи дистального отдела ноги у пациентов с ХА и полиневропатией [3]. Гистологическое исследование икроного нерва показывает, что происходит аксональная дегенерация и демиелинизация толстых и тонких нервных волокон. При гистологическом исследовании эпидермиса обнаруживается снижение плотности нервных волокон.

Лечение ДСПН

Основа ведения пациентов с СД и ДСПН — оптимальный контроль уровня гликемии [2]. У пациентов с СД 1-го типа оптимальный контроль уровня гликемии позволяет достоверно предупредить развитие ДСПН, а также значимо замедлить ее прогрессирование [24].

В отношении пациентов с СД 2-го типа были получены другие результаты. Оптимальный контроль уровня гликемии при СД 2-го типа позволяет предупредить и замедлить прогрессирование ДСПН, но не в такой значимой степени, как при СД 1-го типа [25]. 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 [5]. Также среди пациентов с СД 2-го типа распространены сердечно-сосудистые заболевания, которые оказывают влияние на развитие и прогрессирование ДСПН. Необходимы дальнейшие исследования, учитывающие перечисленные факторы.

Для пациентов с СД большое значение имеет образ жизни [1, 5]. 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 — факторы риска ДСПН, поэтому необходима их адекватная коррекция. Для всех пациентов с СД, особенно 1-го типа, необходима психологическая поддержка. Эмоциональные расстройства (тревожность, сниженное настроение) могут нарушать сон, усиливать восприятие боли и других неприятных ощущений в ногах, снижать приверженность пациентов соблюдению диеты и фармакотерапии СД. При наличии сочетанных психологических проблем или невротических расстройств эффективно применение когнитивно-поведенческой терапии — метода психотерапии, который включен в рекомендации по лечению СД, тревоги, депрессии, инсомнии и хронической боли. Продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода в лечении пациентов с СД 1-го или 2-го типа и ДСПН.

Если у пациента с ДСПН развилась невропатическая боль, то оптимизация контроля за уровнем гликемии не приведет к значимому облегчению боли [26]. Пока не разработано специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДСПН, поэтому единственный метод, который может значимо облегчить невропатическую боль, — это терапия антиконвульсантами или антидепрессантами. В США для лечения болевой ДСПН одобрены дулоксетин и прегабалин. В Великобритании амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин рекомендуются как препараты первой линии для лечения болевой формы ДСПН [5]. Выбор лекарственного препарата проводит врач, учитывая противопоказания и сопутствующие заболевания, а также сочетанные жалобы у пациента с ДСПН (бессонница, тревожность, сниженное настроение, головная боль напряжения и т. д.).

Учитывая, что патогенетические механизмы развития ДСПН до конца не ясны, то и препараты, действующие на патогенез заболевания, продолжают разрабатываться и изучаться. Оксидативный стресс считается одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ДСПН [27], поэтому в качестве патогенетической фармакотерапии ДПН рассматриваются препараты, обладающие антиоксидантной активностью [28]. К таким препаратам относятся альфа-липоевая кислота (АЛК) и витамины группы В (комбинированные препараты витаминов

V₁, V₆, V₁₂). Данные препараты показали свою безопасность и эффективность при ДПН в клинических исследованиях [29–34].

АЛК в лечении ДПН: данные клинических исследований

ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии) – первое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по эффективности АЛК в терапии ДПН при внутривенном введении, проведенное в Германии [28]. Авторы исследования сделали ряд выводов: 1) АЛК – эффективный и безопасный препарат для лечения ДПН; 2) оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг; терапия в дозе 1200 мг не была эффективнее, но при этом повышался риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота); 3) шкала Total Symptom Score (TSS) признана основным инструментом для оценки эффективности лечения препаратами АЛК.

ALADIN III – второе исследование, посвященное эффективности внутривенного введения АЛК при ДПН и также проведенное в Германии [35]. Через 3 нед от начала лечения отмечались достоверное снижение числа баллов по шкале Neurology Impairment Score of Low Limbs (NIS-LL), уменьшение выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (гипестезия, онемение) невропатических симптомов 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 [36]. 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 Thioctic 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) [31].

В метаанализе четырех представленных исследований (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) сравнивались данные 716 пациентов с ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов с ДПН, получавших ПЛ [37]. Снижение 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 данным трех исследований, так как в ALADIN шкала NSS не применялась. По шкале Neurological Symptoms Score (NSS) пациенты из группы АЛК показали улучшения, не превосходившие ПЛ по статистической значимости. Но при оценке отдельных симптомов по шкале NSS было установ-

лено, что после терапии болевая и тактильная чувствительность, ахилловы рефлексы улучшились достоверно больше в группе АЛК, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$). Был сделан вывод, 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 от 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 [31]. 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 [38]. 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.

В российской практике широко применяется Берлитион® – препарат АЛК, который выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг). По препарату Берлитион® проведен ряд клинических исследований, подтверждающих его аналогичную эффективность и безопасность при ДПН [39].

Лечение пациентов с ДПН начинают, как правило, с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 14–15 дней. В дальнейшем продолжают прием АЛК в таблетированной форме в дозе 600 мг/сут. Продолжительность приема определяется состоянием пациента и выраженностью ДПН и обычно варьирует от 2 до 6 мес [4].

Лечение АПН

Прекращение употребления алкоголя, сбалансированное питание, богатое витаминами группы В, физическая и психическая реабилитация – основа лечения ХА и АПН [3]. Чем раньше начато лечение, тем более выраженный терапевтический эффект будет получен.

Учитывая патогенетическую роль дефицита витамина В₁ в развитии АПЛ, всем пациентам целесообразно назначать терапию данным витамином. У пациентов с ХА нарушается всасывание многих других витаминов и микроэлементов, в частности витаминов В₂, В₆, В₁₂. Перечисленные витамины «содействуют» в работе витамину В₁, поэтому в лечении АПН используется не один витамин В₁, а комбинированные препараты витаминов группы В, содержащих В₁, В₂, В₆ и В₁₂ [3, 40, 41]. Эффективность и безопасность витаминов группы В при АПН продемонстрированы в клинических исследованиях. Авторы данных исследований отметили, что наиболее эффективна терапия АПН на 1-й стадии (когда снижена болевая и вибрационная чувствительность, рефлексы сохранены) и на 2-й стадии (когда есть выраженное снижение всей чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов) заболевания. На 3-й стадии АПН (когда развиваются периферические парезы) витамины группы В также улучшают состояние пациентов, но в значимо меньшей степени [3].

АПН — показание для назначения АЛК, но на сегодняшний день проведены лишь единичные клинические исследования в этой области [4]. В урологической практике АЛК назначается для лечения эректильной дисфункции алкогольного генеза [42]. Отмечена гепатопротективная функция АЛК [43]. Авторы российского исследования, включавшего 48 пациентов (31 мужчину и 17 женщин) с АПН, показали эффективность и безопасность назначения АЛК при данном заболевании [44]. После 2 нед терапии АЛК (в дозе 600 мг 1 раз в день внутривенно капельно) и при полной отмене алкоголя 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния, ходьбы и чувствительности, а также уменьшение боли. После выписки из стационара всем пациентам было рекомендовано продолжить терапию АЛК в дозе 600 мг 1 раз в день перорально в течение 2–3 мес. Авторы указали, что, учитывая социальные особенности пациентов с ХА, не удалось провести долгосрочное наблюдение. Данное положение еще раз подчеркивает важность мультидисциплинарного лечения пациентов с ХА и АПН, в котором большое значение уделяется психической реабили-

литации и участию родственников пациентов в процессе терапии. Лечение АПН начинают с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 2–3 нед, затем продолжают прием АЛК в таблетированной форме в дозе 600 мг/сут в течение 2–3 мес [45].

Таким образом, диагностика ДСПН и АПН основывается на данных клинической картины, неврологического осмотра и дополнительных инструментальных методов исследования. Своевременная диагностика ДСПН и АПН позволяет назначить лечение на ранних стадиях заболевания и предупредить развитие осложнений, которые инвалидизируют пациента и могут привести к смерти. Лечение ДСПН и АПН комплексное, включает не лекарственные и лекарственные методы. В качестве патогенетической терапии ДПН и АПН назначается АЛК, в частности препарат Берлитион®. Проведено множество клинических исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность АЛК при ДПН. АЛК показана при АПН, но необходимо большее количество клинических исследований и наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зиновьева ОЕ, Казанцева ЮФ. Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий. *Трудный пациент*. 2011;(7):38-45. Доступно по ссылке: <http://t-pacient.ru/articles/6685/> [Zinovieva OE, Kazantseva YuF. Pathogenetic treatment of dysmetabolic polyneuropathies. *Trudnyi patsient*. 2011;(7):38-45. Available from: <http://t-pacient.ru/articles/6685/> (In Russ.)].
2. Tesfaye 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
3. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):2907-19. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1
4. Зиновьева ОЕ, Емельянова АЮ. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. *Эффективная фармако-терапия. Неврология*. 2015;2(13):28-36. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_klinikopatogeneticheskie_variandy_pri_tsnipy_diagnostiki_i_lecheniya.html?sphrase_id=57962 [Zinovieva OYe, Yemelyanova AYU. Alcoholic polyneuropathy: clinical and pathogenetical types, diagnostic principles and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;2(13):28-36. Available from: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_polinevropatiya_klinikopatogeneticheskie_variandy_pri_tsnipy_diagnostiki_i_lecheniya.html?sphrase_id=57962 (In Russ.)].
5. 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 Jan 17;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929. eCollection 2019.
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
7. 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
8. 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
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
10. 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
11. Shillo P, Sloan G, Greig M, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diabetes Rep*. 2019;19:32. doi: 10.1007/s11892-019-1150-5
12. 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 from: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf].
13. 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 of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 (In Russ.)].
14. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93:1296-313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005
15. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:903-12; e44-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
16. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56:2148-54. doi: 10.2337/db07-0285

17. Inceu GV, Veresiu IA. Measurement of current perception thresholds using the Neurometer(R) – applicability in diabetic neuropathy. *Clujul Med.* 2015;88:449-52. doi: 10.15386/cjmed-491
18. Verghese J, Bieri PL, Gellido C, et al. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve.* 2001 Nov;24(11):1476-81. doi: 10.1002/mus.1171
19. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol.* 2003 Jul;54(1):19-29. doi: 10.1002/ana.10550
20. Koike H, Mori K, Misu K, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1727-32. doi: 10.1212/wnl.56.12.1727
21. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C, et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol Alcohol.* 2001 May-Jun;36(3):271-5. doi: 10.1093/alcalc/36.3.271
22. Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. Hyperhidrosis and sympathetic skin response in chronic alcoholic patients. *Clin Auton Res.* 1999 Feb;9(1):17-22. doi: 10.1007/BF02280692
23. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, et al. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol.* 2001 Sep-Oct;36(5):393-400. doi: 10.1093/alcalc/36.5.393
24. 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. Epub 2012 Jun 13.
25. 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
26. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013;36:2456-65. doi: 10.2337/dc12-1964
27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
28. 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 Dec;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
29. 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.)].
30. Строков ИА, Строков КИ, Афонина ЖА. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. *Лечащий врач.* 2008;(3):10-6. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4906152/> [Strokov IA, Strokov KI, Afonina ZhA. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Lechashchiy vrach.* 2008;(3):10-6. Available from: https://www.lvrach.ru/2008/03/4906152 (In Russ.)].
31. 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_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Should diabetic polyneuropathy be treated with alpha lipoic acid? *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya.* 2013;32(3):40-6. Available from: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html (In Russ.)].
32. Мелешкевич ТА, Лучина ЕИ, Лукашова МЕ. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения. *Русский медицинский журнал.* 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. Experience of using the drug Milgamma in the conditions of the endocrinology department. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;14:907. Available from: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo (In Russ.)].
33. Луцкий ИС, Лютикова ЛВ, Луцкий ЕИ. Витамины группы В в неврологической практике. *Международный неврологический журнал.* 2008;(2):89-93. Доступно по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441> [Lutskiy IS, Lyutikova LV, Lutskiy YeI. B vitamins in neurological practice. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal.* 2008;(2):89-93. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441> (In Russ.)].
34. 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, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 (In Russ.)].
35. 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
36. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770
37. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
38. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
39. Головачева ВА, Зиновьева ОЕ. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. *Медицинский Совет.* 2015;(7):18-22. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-18-22 [Golovacheva VA, Zinov'yeva OYe. Diabetic polyneuropathy: from science to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(7):18-22. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-18-22 (In Russ.)].
40. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol.* 2006 Nov-Dec;41(6):636-42. doi: 10.1093/alcalc/agl058
41. Fennelly J, Frank O, Baker H, Leevy CM. Peripheral neuropathy of the alcoholic: I, aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. *Br Med J.* 1964 Nov 21;2(5420):1290-2. doi: 10.1136/bmj.2.5420.1290
42. Калинин СЮ, Ворслов ЛО, Курникова ИА, Гадзинва ИВ. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(1):54-8. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/sovremenny_vzglya_d_na_vozmozhnosti_primeneniya_alfalipoevoy_kisloty.html [Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Kurnikova IA, Gadzinva IV. A modern look at the possibilities of using alpha lipoic acid. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012;(1):54-8. Available from: https://umedp.ru/articles/sovremenny_vzglya_d_na_vozmozhnosti_primeneniya_alfalipoevoy_kisloty.html (In Russ.)].

43. Abdulrazzaq AM, Badr M, Gammoh O, et al. Hepatoprotective Actions of Ascorbic Acid, Alpha Lipoic Acid and Silymarin or Their Combination Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 21;55(5):181. doi: 10.3390/medicina55050181
44. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Черноволенко ЕП. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;(1):58-63. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63 [Kurushina OV, Barulin AE, Chernovolenko EP. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(1):58-63. doi: 10.21518/2079-701X-2019-1-58-63 (In Russ.)].
45. Пизова НВ. «Маски» алкогольной полинейропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):114-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118 [Pizova NV. «Masks» of alcoholic polyneuropathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):114-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-114-118 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.10.2020/25.11.2020/28.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Нормотензивная гидроцефалия и церебральная амилоидная ангиопатия: комбинация заболеваний или единство патогенеза?

Менделевич Е.Г.

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

Нормотензивная идиопатическая гидроцефалия (НТГ) – это вентрикуломегалия головного мозга, характеризующаяся широким кругом дискуссионных вопросов, касающихся распространенности заболевания, механизмов его развития и нозологической самостоятельности. Развиваясь в пожилом возрасте, НТГ часто сочетается с другими нейродегенеративными или цереброваскулярными патологиями, что имеет определенные диагностические сложности. Приводится клиническое наблюдение больного с первоначальным диагнозом НТГ и последующим появлением признаков амилоидной ангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии после шунтирующей операции. Обсуждаются особенности диагностики НТГ и амилоидной ангиопатии и возможность общих механизмов этих заболеваний.

Ключевые слова: нормотензивная гидроцефалия; церебральная амилоидная ангиопатия; болезнь Альцгеймера; цереброспинальная жидкость.

Контакты: Елена Геннадиевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Нормотензивная гидроцефалия и церебральная амилоидная ангиопатия: комбинация заболеваний или единство патогенеза? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):104-109. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-104-109

Normal pressure hydrocephalus and cerebral amyloid angiopathy: a set of diseases or the unity of pathogenesis?
Mendelevich E.G.

Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (NPH) is cerebral ventriculomegaly characterized by a wide range of controversial issues related to the prevalence of the disease, the mechanisms of its development, and nosological independence. Developing in old age, NPH is often concurrent with other neurodegenerative or cerebrovascular diseases, posing certain diagnostic difficulties. The paper describes a clinical case of a patient initially diagnosed with NPH, followed by amyloid angiopathy signs detected during magnetic resonance imaging after bypass surgery. It discusses the diagnostic features of NPH and amyloid angiopathy and the possible common mechanisms of these diseases.

Key words: normal pressure hydrocephalus; cerebral amyloid angiopathy; Alzheimer's disease; cerebrospinal fluid.

Contact: Elena Gennadievna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Normal pressure hydrocephalus and cerebral amyloid angiopathy: a set of diseases or the unity of pathogenesis? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):104-109. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-104-109

Пятьдесят пять лет назад нейрохирургом S. Nakim и американским неврологом R. Adams описана триада клинических симптомов, включающая когнитивные нарушения, расстройства походки и недержание мочи как маркеры заболевания – нормотензивной гидроцефалии (НТГ) [1]. НТГ является заболеванием пожилых людей, в среднем возникающим в возрасте 60–70 лет, сведения о распространенности которого противоречивы: по некоторым данным, она может оцениваться в диапазоне от 0,3 до 5,9%, значительно увеличиваясь с возрастом [2].

Несмотря на длительную историю изучения патогенеза заболевания, его клинических и нейровизуализационных критериев, следует признать, что происхождение

НТГ до настоящего времени представляется весьма спорным, а диагностика чрезвычайно затруднена. В большой мере это связано с развитием заболевания в пожилом возрасте, когда симптомы патологии когнитивных функций, мочеиспускания и походки являются распространенными и мультифакторными. Неспецифичность клинической триады НТГ позволяет очертить широкий круг частых в пожилом возрасте заболеваний головного мозга нейродегенеративного и сосудистого характера, требующих дифференциальной диагностики. Триада клинических симптомов (триада Хакима–Адамса) выступает частым проявлением сосудистой деменции, атипичного паркинсонизма, болезни Альцгеймера (БА), прогрессирующего надъ-

ядерного паралича, деменции с тельцами Леви. Клинический спектр НТГ можно предполагать у больных «сосудистым паркинсонизмом» с радиологическими признаками вентрикуломегалии [3].

Четкое разграничение НТГ и других патологий мозга на основании клинических характеристик или с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) не всегда выполнимо. Кроме того, высокая распространенность в пожилом возрасте нейродегенеративной и иной патологии дает основание говорить о возможности их комбинации с НТГ [4].

Наиболее распространенным вариантом патологии, сочетающимся с НТГ, является БА. Исследование биоптатов головного мозга во время нейрохирургической шунтирующей операции по поводу НТГ показало наличие коморбидной БА в широких пределах – от 18 до 75% [5–7]. У 19–24% пациентов, перенесших шунтирующую операцию в связи с НТГ, выявлялись клинические симптомы БА [4, 8]. По данным патологоанатомического исследования, наличие признаков сопутствующей БА обнаружено у 89% пациентов с НТГ [9].

Еще чаще встречается комбинация НТГ с БА и сосудистыми изменениями, в том числе с поражением перивентрикулярного белого вещества. Наличие или развитие коморбидного нейродегенеративного или церебрального сосудистого заболевания часто лежит в основе отсутствия послеоперационного клинического улучшения НТГ или малой продолжительности этого периода. Существует значительная связь между НТГ, гипертонической болезнью и сосудистыми факторами риска. У больных с анамнезом гипертонической болезни и инсульта было отмечено менее благоприятное развитие послеоперационного состояния в долгосрочной перспективе (>5 лет) [10].

Трудности диагностики НТГ во многом связаны с тем, что свыше 40% пациентов с НТГ не имеют всех составляющих классической триады симптомов [11]. Наиболее распространенными симптомами при НТГ считаются нарушения ходьбы и когнитивных функций. Примерно у 50% пациентов наблюдается нарушение походки без двух других симптомов [12, 13].

Выявление вентрикуломегалии нейровизуализационными методами является важнейшим в диагностике НТГ. Однако, учитывая возможное развитие вентрикуломегалии в процессе атрофии мозга при нейродегенеративном или церебральном сосудистом поражении, данный признак тоже не может считаться надежным. По данным А. Магмагоу и соавт. [14, 15], чувствительность диагностики НТГ, основанной на анализе клинической и нейровизуализационной картины, не превышает 46%. Тап-тест также не является исключающей диагностической пробой из-за его недостаточной чувствительности (26–61%).

Накопленный опыт наблюдения основных симптомов триады НТГ позволяет говорить о расширении представлений в области клинических характеристик и их вариативности. Так, наряду с наиболее распространенными («классическими») проявлениями деменции лобно-подкоркового типа с нарушением регуляторных функций, могут наблюдаться корковые симптомы – мнестические расстройства гиппокампального типа, апраксия, агнозия, афазия [16]. Отмечается отсутствие консенсуса в различных нейропсихологических исследованиях НТГ в отноше-

нии «нейроанатомической локализации когнитивного дефицита» [17].

Считавшаяся классической у больных НТГ лобная походка, как показали исследования, наблюдалась лишь у 26% пациентов и имела аналогичную распространенность при других заболеваниях – «имитаторах» НТГ с наличием синдрома паркинсонизма в рамках классических нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича, деменции с тельцами Леви и др.) [18]. При НТГ могут наблюдаться и иные типы нарушения походки, как и отсутствие таких нарушений.

Результаты нейровизуализационного исследования являются принципиальными для диагностики НТГ; первостепенным является обнаружение вентрикуломегалии.

Ключевые принципы визуализационной диагностики НТГ [15, 16] включают:

- увеличение желудочков с индексом Эванса >0,3;
- отсутствие макроскопической обструкции потока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ);
- по крайней мере один из следующих показателей:
 - увеличенные височные рога боковых желудочков,
 - угол мозолистого тела $\geq 40^\circ$,
 - изменения перивентрикулярного сигнала при компьютерной томографии (КТ) и МРТ из-за отека.

В большинстве случаев наряду с вентрикуломегалией наблюдается диспропорциональное расширение субарахноидальных пространств (расширение желудочков и сужение межполушарной щели, парасагиттальных конвекситальных субарахноидальных пространств). В 2010 г. Японским комитетом по лечению НТГ подобная МРТ-картина гидроцефалии была обозначена как DESH (**D**isproportionally **E**nlarged **S**ubarachnoid space **H**ydrocephalus).

Небольшие изменения перивентрикулярного сигнала на КТ и МРТ из-за микрососудистых ишемических изменений или лейкоареоза не исключают диагноза НТГ, так как возможно сочетание заболеваний.

Ряд специалистов, полагая достоверность нейровизуализационных параметров НТГ спорной, указывают на надежность и обязательность в диагностике вентрикуломегалии лишь критерия повышенного индекса Эванса.

В 2013 г. опубликованы обновленные указания по диагностике НТГ с учетом оценки клинических данных, нейровизуализации и дифференциальной диагностики [19].

Для дифференциальной диагностики НТГ были предложены ряд радиологических, лабораторных и инвазивных методов, а также множество методов оценки когнитивных расстройств.

Углубленное диагностическое исследование, предложенное в 2016 г. G. Roman и его коллегами из Neurological Institute of Houston Methodist Hospital [20], включает сравнительную оценку ряда функций в два этапа:

- *до люмбальной пункции (ЛП)*: когнитивная оценка нейропсихологом; оценка походки и равновесия; оценка сфинктера; неконтрастная МРТ с оценкой перфузии головного мозга (ASL-MPT);
- *после ЛП*: повтор предварительного протокола в течение 24 ч после ЛП (оценка когнитивных функций, походки и равновесия, сфинктера); общее впечатление ухаживающего об изменениях.

Клинические, МРТ-данные и результаты тап-теста имеют решающее значение для диагностики, но возможное наличие других сопутствующих заболеваний головного мозга вносят значительные трудности в определение НТГ и способствуют его ошибочности.

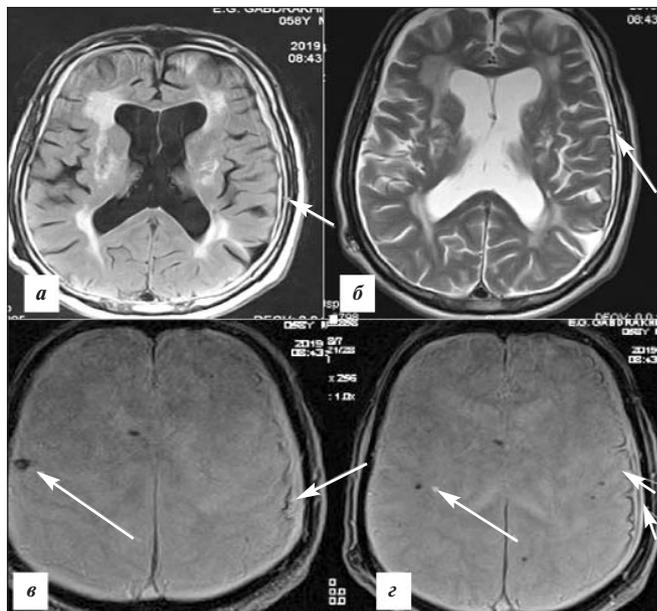
В качестве демонстрации трудностей диагностики, дифференциальной диагностики и клинической атипичности мы приводим краткую историю наблюдения 56-летнего больного с дебютом заболевания в виде НТГ.

Больной М., 56 лет. Первичное обследование в неврологическом отделении — в январе 2018 г.

Из анамнеза выяснено, что в течение последних 8–10 мес наблюдается нарушение походки (шаркающая, замедленная, с широкой базой) и когнитивных функций (памяти, быстроты мышления); учащенное мочеиспускание. Симптомы развились постепенно и медленно прогрессировали.

Больной страдает артериальной гипертензией с умеренными значениями артериального давления.

Неврологическое исследование выявило нарушение походки по типу лобно-подкорковой дисбазии, двустороннее умеренное повышение рефлексов с рук и ног, легкие симптомы орального автоматизма, снижение когнитивной сферы с преимущественной патологией регуляторных функций (Монреальская



Магнитно-резонансные томограммы больного после шунтирующей операции (описание в тексте). а — FLAIR; б — T2; в и г — T2*. Стрелками указаны субдуральные гематомы над большими полушариями (а, б), признаки перенесенного субарахноидального кровоизлияния над левым большим полушарием — отложения гемосидерина, геморрагические очаги в белом веществе (в, г)

Magnetic resonance imaging scans a patient after bypass surgery (a description in the text). а — FLAIR; б — T2; с and d — T2*. The arrows indicate subdural hematomas over the cerebral hemispheres (а, б); the signs of experienced subarachnoid hemorrhage over the left cerebral hemisphere: hemosiderin deposits, hemorrhagic foci in the white matter (с, d)

когнитивная шкала, MoCA, — 22 балла), а также императивные позывы к мочеиспусканию.

МРТ-исследование (аппарат ExcelArtVantage 1,5T, Toshiba, Япония): значительное расширение желудочковой системы, наличие признаков перивентрикулярного отека, единичные лакуны и очаги повышенной интенсивности сигнала в глубоких отделах белого вещества.

Произведена ЛП, показавшая отсутствие ликворного блока, изменения состава ЦСЖ и ее давление в положении лежа 130 мм вод. ст. Проведен тап-тест с однократным извлечением 30 мл ЦСЖ, показавший симптомы улучшения скорости ходьбы.

Состояние квалифицировано как «идиопатическая нормотензивная гидроцефалия».

Тогда же, в январе 2018 г., выполнена операция вентрикулоперитонеального шунтирования, прошедшая без осложнений и с небольшим послеоперационным увеличением скорости ходьбы.

Повторная госпитализация — в ноябре 2019 г.

По анамнестическим данным: после операции зафиксированы увеличение скорости ходьбы и субъективное улучшение в течение 1–2 мес. В последующем — плавное ухудшение состояния когнитивных функций и ходьбы.

При объективном исследовании: «магнитная» походка, широкая база опоры при ходьбе, нарушения равновесия, короткий и медленный шаг; двусторонняя пирамидная недостаточность; выраженные симптомы орального автоматизма; апатия, когнитивное снижение (MoCA-тест — 16 баллов) с преимущественным нарушением регуляторных функций, памяти.

МРТ (на том же аппарате) в ноябре 2019 г.: состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования. Расширение желудочков с перивентрикулярным лейкоареозом, множественные дисциркуляторные и постгеморрагические очаги в белом веществе больших полушарий, двусторонние субдуральные гематомы над большими полушариями (хронические и подострые), признаки перенесенного субарахноидального кровоизлияния над левым большим полушарием (на рисунке стрелками указаны геморрагические/постгеморрагические изменения).

Обсуждение

Анализ данного случая позволяет сформулировать несколько вопросов, а именно: была ли адекватна постановка диагноза НТГ на начальном этапе заболевания? Как в дальнейшем трактовать диагноз больного?

Диагноз НТГ в описанном клиническом случае соответствовал клинической и МРТ-картине и подтверждался диагностическим тап-тестом с клиническим улучшением ходьбы.

Исходя из диагностических критериев НТГ, разработанных американско-европейскими и японскими группами [21], на начальном этапе состояние могло определяться как «вероятный НТГ»: нарушения походки плюс по крайней мере еще один симптом «классической триады» и вентрикуломегалия, наблюдаемая на МРТ-изображении мозга. Также в пользу этого диагноза может свидетельствовать начальная оценка улучшения состояния после операции. Однако, исходя из наблюдаемой динамики заболевания, главным образом МРТ-картины с развитием множественных кровоизлияний, следует предполагать

наличие у больного церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА). Последняя представляет собой вариант микроангиопатии, связанной с отложением бета-амилоида в церебральных артериолах и капиллярах. ЦАА характеризуется развитием в пожилом возрасте, возникновением внутримозговых кровоизлияний, когнитивных нарушений и транзиторных фокальных неврологических симптомов. Развитие кровоизлияний при ЦАА происходит преимущественно в лобных долях, что объясняет структуру когнитивных нарушений в виде дизрегуляторного синдрома.

Пересмотренные в 2018 г. **Бостонские критерии диагностики ЦАА** включают четыре варианта доказательности диагноза [22]:

- **Определенная ЦАА.** Полное посмертное исследование, демонстрирующее: долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния, тяжелую ЦАА с васкулопатией; отсутствие других диагностических очагов.

- **Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией.** Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие: долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния, включая внутримозговые кровоизлияния (ВМК), церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и кортикальный склероз (КС), некоторую степень ЦАА в образцах; отсутствие других диагностических очагов.

- **Вероятная ЦАА.** Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие: множественные кровоизлияния; ВМК, ЦМК, ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния), или единичные долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния и КС (фокальный или диссеминированный); возраст ≥ 55 лет; отсутствие других причин кровоизлияний.

- **Возможная ЦАА.** Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие: единичные долевые, корковые, корково-подкорковые ВМК, ЦМК или КС (фокальный или диссеминированный); возраст ≥ 55 лет; отсутствие других причин кровоизлияний.

В соответствии с этими критериями клинические и нейровизуализационные показатели больного, представленного в описании клинического наблюдения, соответствуют «вероятной ЦАА».

ЦАА часто наблюдается в мозге пожилых людей и имеет тесную связь с БА с наличием или отсутствием явных клинических проявлений. Диагностика ЦАА на начальном этапе, без развития кровоизлияний, затруднительна.

В представленном наблюдении можно предполагать недооценку на начальном этапе наличия ЦАА, которая не имеет специфических клинических проявлений, а диагностически явные нейровизуализационные симптомы не обнаруживались на МРТ. Это могла быть как изолированная ЦАА с наличием «дебютной маски» в виде НТГ, так и, что вероятнее, комбинация НТГ и ЦАА. Ухудшение клинического состояния больного после операции связано с множественными симптоматическими кровоизлияниями, связанными с ЦАА, что было подтверждено на МРТ.

Среди дифференцируемых с НТГ заболеваний наиболее распространенными являются БА и неамилоидная ангиопатия. Описанный вариант НТГ и амилоидной ангиопатии является крайне редким в научной литературе.

ЦАА характеризуется значительными клиническими последствиями и способностью имитировать и/или потенцировать развитие других клинических синдромов деменции, что создает определенные диагностические проблемы [23, 24]. Среди серии случаев атипичных вариантов клинических манифестаций ЦАА описано три случая НТГ, диагноз ЦАА в которых был подтвержден биопсией головного мозга и/или на вскрытии [24]. В другом случае сообщено о развитии кровоизлияния у пожилого пациента с диагнозом НТГ и предоперационной МРТ-диагностикой ЦАА после установки вентрикулоперитонеального шунта [25]. Авторы последней статьи ставят закономерный вопрос об оценке прогноза шунтирующей операции, который должен определяться не только возможной позитивной реакцией на шунтирование, но и выявлением других неблагоприятных факторов. Поскольку ЦАА является фактором риска спонтанного кровоизлияния, авторы предполагают, что это состояние может увеличить вероятность кровоизлияния после введения шунта в желудочек мозга.

Основной признанной концепцией развития НТГ является дисбаланс между секрецией и реабсорбцией ЦСЖ с нарушениями процессов ее продукции, кинетики и абсорбции. Среди возможных механизмов – венозная концепция внутричерепной венозной гипертензии, приводящей к снижению абсорбции ЦСЖ и гидроцефалии [26]. Возрастная диссоциация между поверхностной и глубокой венозной системой особенно выражена у пациентов с НТГ, что указывает на общий механизм вентрикуломегалии [27]. Среди других механизмов развития НТГ – метаболические, нейродегенеративные факторы и наследственность. В целом НТГ объединяет несколько патогенетических факторов, ведущих к развитию порочного круга [28].

В последние годы представления о механизмах обмена ЦСЖ в головном мозге были значительно расширены в связи с недавним открытием лимфатической системы мозга. Подчеркивается особая значимость лимфатической системы в патогенезе БА как фактора, влияющего на клиренс бета-амилоида. Недостаточная пульсация сосудов лежит в основе нарушения периваскулярного лимфодренажа с развитием нарушения функционирования нейронов и развития деменции. Предполагается, что недостаточность периваскулярного дренажа с патологией экскреции бета-амилоида приводит к его отложению не только в паренхиме мозга при БА, но и в сосудистой стенке, что способствует развитию амилоидной ангиопатии [29–31].

Признается важная роль цереброваскулярных заболеваний и сосудистых факторов риска в патогенезе идиопатической НТГ. Механизмами этого процесса являются повышение пульсового давления в мелких перфорирующих артериях, изменения сосудистой стенки с последующими изменениями эластических свойств перивентрикулярной ткани, которые могут вызывать расширение желудочков при отсутствии повышенного внутричерепного давления [17, 32]. Имеется мнение о ведущей роли в процессах НТГ цереброваскулярной адаптации, обеспечивающей пластичность нейронов и ангиогенез, а не нарушений ликвородинамики [33].

Таким образом, имеется ряд общих механизмов для наиболее распространенных форм деменции пожилых — БА, сосудистой деменции (в том числе ЦАА) и НТГ. Сходные клинические и МРТ-характеристики этих заболеваний, по мнению авторов концепции, объединяющей эти заболевания, вполне закономерны. Нарушение динамики ЦСЖ является инициальным процессом, который лежит в основе всех трех патологий. С одной стороны, патология движения ЦСЖ может воздействовать на абсорбционный процесс и привести к гидроцефалии, а с другой, приводя к нарушению периваскулярного дренажа, она ведет к отложению амилоида. Отложение бета-амилоида в сосудистой стенке способствует развитию гипоперфузии. Большинство исследователей полагают, что нарушения ЦСЖ в свою очередь происходят в связи с измененной гемодинамикой. Имеющаяся гипоперфузия может влиять на абсорбцию ЦСЖ и развитие вентрикуломегалии. Таким образом могут формироваться общие основы НТГ, БА и ЦАА, неамилоидной церебральной микроангиопатии, значительно сближая эти заболевания [31, 34].

В последние годы сформировалась альтернативная точка зрения, предполагающая отсутствие нозологической самостоятельности НТГ. Она основывается на ряде аргументов, в том числе отсутствии выявления специфических нейропатологических особенностей, отсутствия конкретных симптомов и диагностических тестов [35]. Вследствие отсутствия различий в динамике ЦСЖ между больными с НТГ и БА подвергается сомнению и главный фактор этиопатогенеза — нарушение ликвородинамики [35]. Критикуется базовый нейровизуальный феномен — вентрикуломегалия и ее главный параметр — расширение пе-

редних рогов желудочка с индексом Эванса $>0,3$. Противники концепции самостоятельности НТГ указывают, что увеличение желудочков возможно при нормальном старении мозга или других заболеваниях с наличием церебральной атрофии. Индекс Эванса $>0,3$ встречается у 21% людей старше 70 лет и у 36% людей старше 80 лет [36]. Популяционное исследование пожилых японцев (возраст ≥ 61 года) с МРТ-изучением желудочковой системы показало наличие гидроцефалии с индексом Эванса $>0,3$ у 6,46%, при этом клинические проявления НТГ наблюдались только у 0,51%. В то же время у 25% «бессимптомных» пациентов через 4–8 лет развились симптомы, характерные для НТГ. Предполагается, что вентрикуломегалия с большей вероятностью является результатом различных нейродегенеративных расстройств [36]. Наличие церебральной атрофии у пожилых пациентов с НТГ может представлять собой хроническую церебральную ишемию, которая неспецифически ассоциируется со старением, или быть связанной с нейродегенеративной патологией, а не с НТГ [36]. В то же время наличие БА или другой нейродегенеративной патологии не дает оснований исключать НТГ [37].

Приведенное наблюдение расширяет спектр клинических сценариев, связанных с НТГ и ЦАА, а также представления о связи нарушения гемодинамики и динамики ЦСЖ. Смежность диагностики и возможное сочетание с другими нейродегенеративными/сосудистыми церебральными заболеваниями обуславливают сложность прогностической оценки в определении необходимости оперативного лечения, а также возможности прогрессирования заболевания после успешной шунтирующей операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hakim S, Adams R. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal uid pressure. Observations on cerebrospinal uid hydrodynamics. *J Neurol Sci.* 1965;2:307-27. doi: 10.1016/0022-510X(65)90016-X
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology.* 2014;82(16):1449-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342
- Gilberto C, Mostile G, Lo Fermo S, et al. Vascular parkinsonism or idiopathic NPH? New insights from CSF pressure analysis. *Neurol Sci.* 2017 Dec;38(12):2209-12. doi: 10.1007/s10072-017-3093-4. Epub 2017 Aug 22.
- Pomeraniec I, Bond A, Lopes M, et al. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg.* 2016 Feb;124(2):382-8. doi: 10.3171/2015.2.JNS142318. Epub 2015 Sep 4.
- Bech-Azeddine R, Hogh P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal uid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:157-61. doi: 10.1136/jnnp.2006.095117
- Golomb J, Wisoff J, Miller D, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jun;68(6):778-81. doi: 10.1136/jnnp.68.6.778
- Williams M, Malm J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2 Dementia):579-99. doi: 10.1212/CON.0000000000000305
- Pomeraniec I, Taylor D, Bond A, et al. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg Sci.* 2020 Apr;64(2):130-2. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04350-3. Epub 2018 Feb 13.
- Cabral D, Beach T, Vedders L, et al. Frequency of Alzheimer's Disease Pathology at Autopsy in Patients with Clinical Normal Pressure Hydrocephalus. *Alzheimers Dement.* 2011 Sep;7(5):509-13. doi: 10.1016/j.jalz.2010.12.008. Epub 2011 Jul 1.
- Shenkin H, Greenberg J, Grossman C. Ventricular size after shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg Psychiatry.* 1975;38:833-7. doi: 10.1136/jnnp.38.9.833
- Liew B, Takagi K, Kato Y, et al. Current Updates on Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Asian J Neurosurg.* Jul–Sep 2019;14(3):648-56. doi: 10.4103/ajns.AJNS_14_19
- Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, et al. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017 Jan 27;7(3):e00635. doi: 10.1002/brb3.635. eCollection 2017 Mar.
- Nikaido Y, Kajimoto Y, Tucker A, et al. Intermittent gait disturbance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb;137(2):238-44. doi: 10.1111/ane.12853. Epub 2017 Oct 11.
- Marmarou A, Young H, Aygok G, et al. Diagnosis and Management of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: A Prospective Study in 151 Patients. *Neurosurgery.* 2005;57(3):17-28.
- Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, et al. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: INPH Guidelines, part III. *Neurosurgery.* 2005 Sep;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v. doi: 10.1227/01.neu.0000168184.01002.60

16. Damasceno B. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol.* Oct-Dec 2015;9(4):350-5. doi: 10.1590/1980-57642015DN94000350
17. Klinge P. Updates in diagnostic evaluation and management of Normal pressure hydrocephalus. 2014. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/1453/3280a71ca80d9751d6331f502b49d942adbc.pdf?_ga=2.191425967.404403397.1596269292-697726879.1536592650
18. Morel E, Armand S, Assal F, et al. Show footnotes. Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Sci.* 2019 Jul 15;402:175-9. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.029. Epub 2019 May 27.
19. Williams M, Relkin N. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract.* 2013 Oct;3(5):375-85. doi: 10.1212/CPJ.0b013e3182a78f6b
20. Roman G. Frequent falls in the elderly: Think NPH! Texas Neurological Society Broca's Area. 2016. P. 8-10.
21. Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008;48 Suppl:S1-23. doi: 10.2176/nmc.48.s1
22. Greenberg S, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
23. Lee J, Lee S, Kim S, et al. A Case of Cerebral Amyloid Angiopathy Presented with Cognitive Decline and Hoarding Behavior. *Psychiatry Investig.* 2020 Apr;17(4):382-4. doi: 10.30773/pi.2019.0328. Epub 2020 Apr 15.
24. Akers C, Acosta L, Considine C. Atypical Clinical Manifestations of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jul 27;19(9):64. doi: 10.1007/s11910-019-0981-4
25. McDade E, Boot B, Riverol M, et al. Cerebral bleed after shunt for normal pressure hydrocephalus with cerebral amyloid angiopathy: Coincidence or consequence? *Neurol Clin Pract.* 2015 Jun;5(3):263-6. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000127
26. El Sankari S, Gondry-Jouet C, Fichten A, et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2011;8(1):1-12. doi: 10.1186/2045-8118-8-12
27. Aso T, Sugihara G, Murai T, et al. A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing. *Brain.* 2020 Jun 1;143(6):1843-56. doi: 10.1093/brain/awaa125
28. BrKutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review of Knowledge. *J Clin Neurosci.* 2019 Mar;61:10-13. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.147. Epub 2018 Nov 6.
29. Kida S. Progress in Diagnosis of and Therapy for Idiopathic Normal-Pressure hydrocephalus – Lymphatic Drainage of CSF and ISF from the Brain: Recent Concept and Hypothesis. *J Rinsho Shinkeigaku.* 2014;54(12):1187-9. doi.org/10.5692/clinical-neurol.54.1187
30. Kudo T, Mima T, Hashimoto R, et al. Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000 Apr;54(2):199-202. doi: 10.1046/j.1440-1819.2000.00658.x
31. Kondziella D, Sonnewald U, Tullberg M, et al. Brain metabolism in adult chronic hydrocephalus. *J Neurochem.* 2008 Aug;106(4):1515-24. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05422.x. Epub 2008 Apr 14.
32. Bradley W. Normal pressure hydrocephalus and deep white matter ischemia: which is the chicken, and which is the egg? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Oct;22(9):1638-40.
31. Chakravarty A. Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus – a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2004;63(5):827-33. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.029
32. Gavrilov G, Gaydar B, Svistov D. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Med Acad Mostariensia.* 2019;7(1-2):15-22.
33. Luciano MG, Skarupa DJ, Booth AM, et al. Cerebrovascular adaptation in chronic hydrocephalus. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001 Mar;21(3):285-94. doi: 10.1097/00004647-200103000-00012
34. Takizawa K, Matsumae M, Hayashi N, et al. Hyperdynamic CSF motion profiles found in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease assessed by fluid mechanics derived from magnetic resonance images. *Fluids Barriers CNS.* 2017;14:1-29. doi: 10.1186/s12987-017-0077-y
35. Woodford H. Normal pressure hydrocephalus: treatment seeks disease. *Newslet Brit Geriatr Soc.* 2018;65:9-13.
36. Espay A, Da Prat G, Dwivedi A, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2017 Oct;82(4):503-13. doi: 10.1002/ana.25046. Epub 2017 Oct 4.
37. Roman G, Verma A, Zhang Y, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus and obstructive sleep apnea are frequently associated: A prospective cohort study. *J Neurol Sci.* 2018 Dec 15;395:164-8. doi: 10.1016/j.jns.2018.10.005. Epub 2018 Oct 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.08.2020/1.10.2020/5.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором

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

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

Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации

Котов С.В., Исакова Е.В., Егорова Ю.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Инсульт является основной причиной инвалидности во взрослой популяции. Депрессия после инсульта выявляется у трети больных, затрудняя физическую реабилитацию, ухудшая функциональный исход, увеличивая показатели смертности. Вопрос использования антидепрессантов при лечении постинсультной депрессии на сегодняшний день окончательно не решен, нет единого мнения о наиболее оптимальном препарате. Препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, возможно использование трициклических антидепрессантов. Ряд клинических исследований свидетельствуют об эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении постинсультной депрессии, в том числе за счет механизмов, включающих повышение нейропластичности и стимуляцию нейрогенеза, другие опровергают их эффективность. В статье представлен клинический случай применения вортиоксетина в нейрореабилитации пациентки в раннем восстановительном периоде инсульта, показаны его безопасность и положительное влияние.

Ключевые слова: инсульт; нейрореабилитация; постинсультная депрессия; антидепрессанты.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Котов СВ, Исакова ЕВ, Егорова ЮВ. Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116

Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation

Kotov S.V., Isakova E.V., Egorova Yu.V.

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia*

Stroke is a primary cause of disability among the adult population. Post-stroke depression is detected in one third of patients, making physical rehabilitation difficult, worsening a functional outcome, and increasing mortality rates. Whether antidepressants can be used to treat post-stroke depression has not been completely resolved today; there is no consensus on the most optimal drug. The drugs of choice are selective serotonin reuptake inhibitors; and tricyclic antidepressants can be used. A number of clinical trials suggest that selective serotonin reuptake inhibitors are effective in treating post-stroke depression, including those through mechanisms including those to increase neuroplasticity and to stimulate neurogenesis; others refute their efficacy. The paper describes a clinical case of a female patient using vortioxetine in her neurorehabilitation in the early stroke recovery period and shows the safety and positive effect of the drug.

Key words: stroke; neurorehabilitation; post-stroke depression; antidepressants.

Contact: Sergei Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Kotov SV, Isakova EV, Egorova YuV. Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116

Инсульт является глобальной медико-социальной проблемой, представляя собой вторую по значимости причину смерти и третью по значимости причину скорректированных по инвалидности лет жизни [1]. Подавляющее число больных, перенесших инсульт, имеют неврологический дефицит, приводящий к ограничению трудоспособности, утрате функциональной состоятельности, без скидок на возраст, пол, национальность. Процесс восстановления, как правило, продолжается длительно, требуя значительных усилий и материальных затрат. Наряду

с имеющимися двигательными нарушениями после инсульта, которым на протяжении достаточно долгого времени в реальной клинической практике уделялось основное внимание при проведении реабилитационных мероприятий, последние десятилетия ознаменовались изучением влияния высших психических функций, определению их места в процессе восстановления, пониманию координирующей роли в моделировании этапов функционального восстановления. Это позволило переосмыслить ведущие направления реабилитационных программ и оп-

ределить приоритеты, концентрируя усилия не только на восстановлении мышечной силы в паретичных конечностях, но и на изменении эмоционального состояния больного, его мотивационной направленности, тем самым способствуя формированию нового функционального статуса [2]. Поэтому при решении задач медицинской реабилитации, направленных на восстановление пациента после инсульта, помимо оценки имеющихся двигательных нарушений, очень важным является анализ когнитивных, а также аффективных расстройств, среди которых депрессия занимает особое место и, по данным эпидемиологических исследований, часто сопутствует инсульту. При этом «депрессивные» жалобы могут быть слабо представлены или скрыты за многочисленными мотивационными, соматическими и вегетативными проявлениями, которые в понимании больного никак не связаны с депрессией [3]. Постинсультная депрессия (ПД) была признана психиатрами еще более 100 лет назад, но контролируемые систематические исследования начались только после 1970 г., что связывают с наличием методологических сложностей их проведения, обусловленных демографическими особенностями обследуемых групп, проблемой выборки пациентов для проведения анализа [4]. Диагностика ПД может вызывать определенные затруднения, имеются объективные трудности вербального контакта при работе с пациентами с речевыми, когнитивными нарушениями, когда ответы больных могут быть отсрочены во времени, замедленны, неполны, что часто требует многократного повторения вопроса, при этом традиционно используемые клинические оценочные шкалы не всегда являются достаточно чувствительными и специфичными. Также в реальной клинической практике не всегда есть возможность оценки состояния больного специалистом-нейропсихологом, и очень часто врачу приходится ориентироваться на такие симптомы, как недостаточная эффективность реабилитационных мероприятий, снижение аппетита, масса тела, нарушение сна с ранними пробуждениями, колебания настроения в течение суток с улучшением самочувствия к вечеру. Поэтому, несмотря на свои разрушительные последствия, ПД часто вовремя не диагностируется и недостаточно эффективно лечится. Наличие ПД отмечено у 29–31% больных [5]. В ряде работ данный показатель варьирует от 39 до 52–55% [6, 7], но, как правило, авторы сходятся во мнении, говоря о депрессии примерно у каждого третьего из выживших.

Большое внимание к изучению проблемы ПД связано с ее неблагоприятным влиянием на многие аспекты жизни после перенесенного острого церебрального эпизода. ПД препятствует восстановлению после инсульта, отрицательно влияет на качество жизни, увеличивает употребление наркотиков и алкоголя, усиливает стресс для лиц, обеспечивающих уход, прогнозирует плохой контроль лечения сопутствующих заболеваний, а также может быть причиной неблагоприятного исхода, значимо снижая выживаемость [8–10]. ПД определена как важный самостоятельный фактор, способствующий повышению инвалидизации (около 15% ее увеличения) [11], показателей смертности [12], включая суицидальную смерть, которая, в сравнении с общей популяцией, отмечается чаще примерно в 2 раза [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 68 лет, находилась на лечении в неврологическом отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) с 08.01.2020 г. по 22.01.2020 г. с диагнозом: «Последствия перенесенного ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне на фоне гипертонической болезни 3-й стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая сердечная недостаточность IIА функционального класса по NYHA. Ишемическая болезнь сердца: диффузный кардиосклероз. Вестибуло-атактические нарушения. Дизартрия. Астеносиндромные нарушения». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, головокружение, головную боль, нарушение речи, онемение левой половины тела, неустойчивость, шаткость при ходьбе, снижение памяти, повышение артериального давления (АД), потливость, снижение фона настроения, эмоциональную лабильность.

Согласно данным анамнеза заболевания по представленной медицинской документации, при внезапном развитии системного головокружения, шаткости, нарушения речи на фоне повышения АД пациентка была экстренно госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в больницу по месту жительства, где проходила лечение с диагнозом: «Ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне». По данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в области правых отделов моста на фоне единичных мелкоочаговых изменений вещества головного мозга сосудистого генеза. Умеренная симметричная диффузная кортикальная атрофия. Кальциноз стенок внутренних сонных и позвоночных артерий в интракраниальных отделах.

По окончании острого периода инсульта пациентка была переведена в неврологическое отделение МОНКИ для проведения реабилитационного лечения.

Из анамнеза жизни: росла и развивалась в соответствии с возрастом. Перенесенные заболевания и операции: резекция нижнего полюса правой почки 05.12.2007 г. по поводу доброкачественного новообразования, хронический панкреатит, гипертоническая болезнь. Образование среднее специальное, работает мастером в хлебопекарне. Замужем, детей нет. Вредные привычки отрицает. Пациентка жалуется на шаткость, головокружение (несистемного характера), нарушение походки, координации, боязнь падения, изменение речи, снижение памяти, внимания, темпа мышления, плохое настроение и уныние. Со слов родственников, полностью себя обслуживает, пытается принимать участие в выполнении домашней работы, не справляется: мешают неустойчивость, нарушение координации движений, пациентка боится упасть, расстраивается, унывает, отмечает постоянную усталость и рассеянность.

Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное: АД 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 70 уд/мин. Сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго), пациентка активна. По органам и системам – без существенных отклонений. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Форма и величина зрачков одинаковы с обеих сторон (D=S), зрачки правильной округлой формы. Акт конвергенции не нарушен. Прямая и содружественная фотореакции

живые, одинаковые ($OD=OS$). Реакция при конвергенции и аккомодации сохранена. Роговичные рефлексы сохранены, расстройств чувствительности на лице нет. Вкус сохранен, обоняние не нарушено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Мягкое нёбо фонировано, глотание не нарушено. Рефлекс с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранен, вызывается с обеих сторон ($D=S$). Язык по средней линии, движения языка не ограничены. Дизартрия. Сила мышц в руках $D=S=5$ баллов, в ногах $D=S=5$ баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук $D=S$, живые, коленные рефлексы $D=S$, снижены, ахилловы $D=S=abs$. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет неуверенно с промахиванием с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. Походка атактическая. Самостоятельно передвигается с опорой, при ходьбе использует на улице палочку, по отделению ходит, опираясь рукой о стену. Оценка по Шкале баланса Бера — 27 баллов. Болевая гемипарестезия слева. Тазовые функции контролирует. Нейропсихологическое исследование: в месте и времени, собственной личности ориентирована, критична, обращенную речь понимает полностью, собственная речь смазанная, замедленная, пациентка пытается подолгу подбирать слова, удобные для произнесения, делает паузы, чтобы правильно произнести. По Краткой шкале оценки психического статуса — 26 баллов, по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) — 24 балла, что свидетельствует об умеренном снижении когнитивных функций. Оценка по тесту Шульте: среднее время, затраченное на попытку, — 72,4 с; тест «Повторение цифр в прямом и обратном порядке» (субтест VI теста Д. Векслера): в прямом порядке может повторить цепочку из пяти цифр, в обратном — из трех; тест на фонетическую и сематическую речевую активность — 5 и 9 слов соответственно; тест «Символы и цифры»: за 90 с — 32 символа; тест «10 слов по Лурия»: после одного повторения — 2 слова, после двух — 3 слова, после трех — 4 слова, после четырех — 6 слов, после пяти — 7 слов, после шести — 9 слов, после 7–10 повторений — 10 слов, через 1 ч — 6 слов; тест Струпа: 1-я картинка (чтение названий цветов, черно-белая) — 66 с, 2-я картинка (называние цветов у цветных фигур) — 100 с (одна ошибка), 3-я картинка (называние цвета слова, которым оно написано, «цветные слова») — 173 с (шесть ошибок); оценка по тесту «Кубики Коса» — 28 баллов. Оценка по опроснику родственников о когнитивном снижении у пожилого человека (IQCODE) — 83 балла, что свидетельствует о возникновении когнитивных нарушений после инсульта. Фон настроения снижен, взгляд печальный, эмоционально лабильна, раздражительна, слезлива, на своем состоянии фиксирована. Согласно оценке по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), у пациентки отмечается субклинически выраженная депрессия (уровень депрессии — 9 баллов), по шкале Бека для оценки депрессии у пациентки — легкая депрессия (10 баллов), по тесту на тревогу по шкале Бека — легкая тревога (8 баллов). Оценка по шкале Рэнкина — 2 балла. Индекс повседневной активности Бартел — 100 баллов. Оценка качества жизни по опроснику SF-36: физическое функционирование — 50, ролевое функционирование — 75, боль — 41, общее здоровье — 52, жизнеспособность — 60, социальное функционирование — 50, эмоциональное функционирование — 0, психологическое здоровье — 64.

Реабилитационное лечение включало проведение роботизированной механотерапии и циклических занятий, тренировок на стабиллоплатформе с биологической обратной связью по опорной реакции с использованием зрительного и слухового каналов обратной связи и с применением стандартных двигательных-когнитивных тестов. Когнитивные тренировки с использованием компьютерной программы, лечебной физкультуры, массаж, занятия с логопедом-нейропсихологом. Пациентка получала фармакотерапию с применением тромبوцитарных антиагрегантов, гипотензивных, гиполипидемических препаратов. Был назначен вортиоксетин 10 мг/сут для ежедневного приема в течение 6 мес.

При выписке у пациентки отмечались атактические нарушения, сохранялась шаткость, но уверенность при выполнении движений возросла, палочку использовала уже реже при ходьбе на улице между корпусами, старалась обходиться без средств дополнительной опоры. Оценка по шкале баланса Берга составляла 33 балла.

Через 2 мес во время визита пациентки в клинику была оценена динамика состояния. Со слов больной, лечение она переносила хорошо, нежелательных явлений не было. Отметила значительное улучшение общего самочувствия, повышение настроения, уменьшилось ощущение слабости, отсутствия сил, потливости, улучшилась память и концентрация внимания, появилась уверенность при ходьбе, уменьшилась шаткость, ушло головокружение. Со слов родственников, пациентка стала более собранной, уменьшились жалобы на неспособность сосредоточиться, рассеянность, пациентка стала более оптимистична, активна. Речевые нарушения сохраняются (дизартрия), но речь стала менее смазанная, слова произносит более уверенно. Отмечен регресс атактических нарушений, пациентка стала более устойчива в позе Ромберга, увереннее выполняет координаторные пробы, периодически отмечается мимопопадание, чаще при волнении. Походка улучшилась. Ходит без палочки на улице и по дому, но медленно, старается не торопиться, еще сохраняется страх падения. Оценка по шкале баланса Берга — 42 балла. При оценке по шкале HADS у пациентки отмечалось уменьшение показателей уровня депрессии на 3 балла, возрастания показателя уровня тревоги не было выявлено. По шкале Бека для оценки депрессии отмечено снижение показателя на 3 балла, по шкале Бека для оценки тревоги — снижение на 3 балла. Оценка по Шкале Рэнкина — 1 балл. Оценка по опроснику SF-36: физическое функционирование — 70, ролевое функционирование — 100, боль — 72, общее здоровье — 72, жизнеспособность — 80, социальное функционирование — 75, эмоциональное функционирование — 100, психологическое здоровье — 84. При проведении повторного нейропсихологического тестирования также отмечена положительная динамика. Оценка по шкале MoCA составила 26 баллов; по тесту Шульте среднее время, затраченное на попытку, — 63,2 с; тест «Повторение цифр в прямом и обратном порядке» (субтест VI теста Д. Векслера): в прямом порядке может повторить цепочку из 6 цифр, в обратном — из 4; тест на фонетическую и сематическую речевую активность — 9 и 15 слов соответственно; тест «Символы и цифры» — 42 символа за 90 с; тест «10 слов по Лурия»: после одного повторения — 3 слова, после двух — 5 слов, после трех — 6 слов, после четырех — 7 слов, после пяти — 9 слов, после 6–10 повторений — 10 слов, через 1 ч — 7 слов; тест Струпа: 1-я картинка (чтение названий

цветов, черно-белая) — 55 с, 2-я картинка (называние цветов у цветных фигур) — 80 с (одна ошибка), 3-я картинка (называние цвета слова, которым оно написано, «цветные слова») — 130 с (две ошибки); оценка по тесту «Кубики Коса» — 36 баллов.

Обсуждение

В представленном клиническом случае отражены результаты лечения больной в раннем восстановительном периоде инсульта, с использованием нефармакологических методов, а также лекарственной терапии с применением препаратов, оказывающих влияние на этиопатогенетические факторы, и антидепрессант вортиоксетин в дозе 10 мг/сут. Как показано, изменилось не только эмоциональное состояние пациентки, наблюдались также восстановление когнитивных функций, регресс вестибуло-атактических нарушений, возросла двигательная активность и изменилось качество жизни больной. Улучшились все показатели, согласно данным опросника SF-36, включая не только эмоциональное функционирование, показатель общего здоровья и психического функционирования, но и жизнеспособность и физическое функционирование. При выписке после лечения уже была отмечена положительная динамика в виде регресса двигательных расстройств, которая прослежена и в дальнейшем. Через 2 мес, при повторном визите в клинику, было констатировано качественное изменение в состоянии пациентки, формирование совершенно другого функционального статуса, несмотря на сохраняющийся очаговый неврологический дефицит, безусловно, менее выраженный в сравнении с периодом госпитализации, связанный с перенесенным инсультом в вертебробазиллярном бассейне: пациентка уже передвигается самостоятельно без дополнительной опоры, полностью себя обслуживает, достигла независимости в повседневной жизни, «когнитивно компенсирована», аффективные нарушения регрессировали, улучшилось качество жизни. В последующем пациентка продолжит прием назначенной ранее терапии, а также планируется проведение лечения вортиоксетином в дозе 10 мг/сут на протяжении 6 мес.

В результате комплексного нейрореабилитационного процесса был получен хороший лечебный результат у больной после инсульта, сложность ведения которой определяло, наряду с имеющимися двигательными нарушениями, наличие когнитивных расстройств и депрессии. Важным компонентом реабилитационной программы было включение в схему лечения препарата из группы антидепрессантов — вортиоксетина, что, на наш взгляд, способствовало достижению лечебного результата. Согласно данным одного из недавних метаанализов R.G. Robinson и R.E. Jorge [4], препараты данной фармакологической группы, помимо уменьшения симптомов депрессии, направлены на регресс когнитивных нарушений, они улучшают общее состояние больных, повышают выживаемость, снижают риск повторных острых церебральных эпизодов, определяют лучший результат при проведении реабилитационных мероприятий. Было выявлено влияние антидепрессантов за счет повышения нейропластичности и стимулирования нейрогенеза [14–16].

Назначение данного препарата пациентке после инсульта обосновано наличием имеющихся аффективных

нарушений, а также пониманием координирующей роли высших психических функций в процессе восстановления, модулирующей течение постинсультного периода. Сохранность когнитивных функций, эмоциональное состояние больного после инсульта имеют важнейшее значение для восстановления движений и функционирования организма в целом. Высшие психические функции определяют реабилитационный потенциал на всех этапах реабилитации. До середины прошлого века предполагалось, что изменения нейронов, создание новых нейрональных связей во взрослом мозге невозможно, однако в настоящее время исследования показывают, что нейрогенез, ангиогенез, синаптогенез у взрослого человека продолжают и головной мозг в ответ на повреждение создает новые нейрональные связи и изменяет уже имеющиеся для возможности адаптироваться к внешним условиям, узнавать и запоминать поступающую информацию, что определяется влиянием среды и особенностями генетической предрасположенности. С одной стороны, изменение эмоционального статуса больного после инсульта, когнитивное снижение определяют новые условия функционирования и включают каскад сложных патофизиологических изменений в организме, с другой — одновременно включаются процессы, направленные на адаптацию и восстановление утраченных функций, опосредованные через клеточные ответы в центральной нервной системе, включая диашиз, коллатеральный и регенеративный спраунтинг (возобновление роста пораженного аксона), синаптические изменения.

Изучению аффективных нарушений после инсульта и подходу к их коррекции посвящено много работ. Формирующаяся у больного ПД определяется, на сегодняшний день, как многофакторная и включает сочетание различных «нейробиологических дисфункций», вызванных ишемией, в контексте психосоциального дистресса. Исследования по проблеме ПД свидетельствуют о том, что это не просто психологический ответ на инвалидность. Биологические факторы, связанные с развитием ПД, включают нарушение мозгового кровотока, выработку нейротрансмиттеров и воспалительных цитокинов, генетические особенности [17]. Повреждение стриато-паллидо-таламо-кортикальных связей предполагает изменения моноаминергических нейротрансмиттерных систем. Значение имеет связь между нейровоспалительным ответом на развитие острого очагового поражения вещества головного мозга, включая активацию стрессорной реакции, опосредуемой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, и нарушением адаптивного ответа на фоне измененного энергетического метаболизма. В связи с этим выделяют ряд маркеров ПД, среди которых наиболее значимыми представляются нейровизуализационные, молекулярные и нейрофизиологические. Повреждения, затрагивающие лобно-подкорковые пути «регуляции эмоционального фона» (префронтальная кора, базальные ядра и таламус) преимущественно в левом полушарии, могут рассматриваться как маркеры нейровизуализации и предикторы ПД в течение по крайней мере одного года после инсульта. Дополнительно имеющиеся микрососудистые поражения головного мозга в виде лейкоареоза, «немых инфарктов» также увеличивают вероятность ПД. Спектр молекулярных биомаркеров включает пониженные концентрации мозгового нейротрофического

фактора в сыворотке; повышенные концентрации ранних маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин, неоптерин и глутамат), сывороточных провоспалительных цитокинов [фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ)], а также измененные соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов (ФНО α /ИЛ10, ИЛ1 β /ИЛ10, ИЛ6/ИЛ10, ИЛ18/ИЛ10, ИФН γ /ИЛ10). Кроме того, имеют значение снижение уровня витамина D в сыворотке крови, гиперкортизолемиа, генетические нарушения. Среди нейрофизиологических маркеров ПД, которые отражают нарушение восприятия и когнитивной обработки, выделяют такие показатели, как удлинение латентности потенциалов N200, P300 и N400, а также уменьшение амплитуды P300- и N400-потенциалов [18].

Представленная группа маркеров является на сегодняшний день важной для параклинического обоснования диагноза ПД, выяснения различных аспектов ее многофакторного патогенеза, при этом основным методом диагностики ПД, конечно же, остается классическое психиатрическое обследование. Кроме того, для скрининга используются оценочные клинические шкалы и опросники, включая шкалы Гамильтона, Бека, HADS, шкалу Монтгомери–Асберг, Цунга и др. Четкие критерии депрессии изложены в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V).

Использование антидепрессантов в процессе нейрореабилитации после инсульта в настоящее время активно обсуждается в мировой литературе. В ряде клинических исследований показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут значительно улучшить восстановление [14–16]. Однако есть данные, не только отрицающие эффективность СИОЗС, но и свидетельствующие о небезопасности их применения, учитывая спектр побочных эффектов и повышенную летальность [19, 20]. Назначению антидепрессантов противопоставляются нефармакологические методы с использованием кардиореспираторной физической тренировки и транскраниальной стимуляции [21, 22], высокотехнологичные роботизированные подходы [23, 24], мультимодальная стимуляция [25]. Так, результаты крупного исследования FLAME показали, что флуоксетин ускоряет процессы восстановления функции движения [26], другие авторы также подтвердили его эффективность в достижении независимости в повседневной жизни, регрессе депрессивных расстройств через 3 мес [27]. При этом результаты исследования FOCUS показали, что флуоксетин, получаемый пациентами в течение 6 мес после инсульта, не влиял на функциональный исход, но уменьшал возникновение депрессии и увеличивал частоту переломов костей, в связи с чем авторы не рекомендуют использование флуоксетина ни для профилактики ПД, ни для содействия функциональному восстановлению [28]. Сопоставимую с СИОЗС эффективность при ПД показали и другие препараты, в частности дулоксетин [29]. В одном из недавних метаанализов сравнительной эффективности десяти антидепрессантов и плацебо пароксетин был признан лучшим выбором для лечения ПД [30]. Исследование

Z.F. Bai и L.Y. Wang [31] свидетельствовало о безопасности и эффективности применения сертралина.

Необходимо отметить, что до сих пор нет единого мнения об эффективности различных классов антидепрессантов для лечения ПД, и соответствующих исследований пока что недостаточно. Тем ни менее на сегодняшний день предпочтение в профилактике и лечении ПД отдается СИОЗС, а также трициклическим антидепрессантам [4]. В «Руководстве по реабилитации для медицинских работников» Американской ассоциации кардиологов / Американской ассоциации по инсульту и восстановлению у взрослых они прописаны с указанием необходимости продолжения приема после выздоровления в течение по крайней мере 6 мес [32]. Однако, как известно, назначение трициклических антидепрессантов связано с развитием нежелательных явлений, обусловленных блокадой α 1-адренергических, холинергических, мускариновых, гистаминовых рецепторов. Серотонинергические антидепрессанты предпочтительны из-за их лучшего профиля безопасности, но в последние годы ведутся дискуссии о возможной связи между применением СИОЗС и повышенной смертностью, риском развития геморрагических осложнений [19, 20, 33]. Интересны исследования по оценке сравнительной эффективности таких антидепрессантов, как сертралин, нортриптилин, дулоксетин и др. [30], а также поколения новых антидепрессантов. Среди последних особенно внимания заслуживает вортиоксетин, который помимо антидепрессивного и анксиолитического действия характеризуется положительным влиянием на когнитивные функции [34]. Вортиоксетин селективно блокирует обратный захват серотонина пресинаптической мембраной, приводя к усилению серотонинергических влияний на центральную нервную систему. Кроме того, препарат связывается с серотониновыми рецепторами типов 5-HT $1A$, 5-HT $1B$, 5-HT $1D$, 5-HT 3 и 5-HT 7 и повышает уровень таких нейромедиаторов, как норадреналин, дофамин, глутамат и ацетилхолин, принимающих участие в регуляции когнитивных функций.

Таким образом, несмотря на имеющиеся противоречия в медицинском сообществе, антидепрессанты все больше привлекают внимание исследователей и клиницистов при проведении нейрореабилитации после инсульта, их назначают в схемы лечения off label, более того, они внесены в действующие рекомендации ряда профессиональных сообществ [32]. По мнению большинства экспертов, окончательной определенности нет, работа в данном направлении с целью поиска наиболее оптимальных препаратов и схем их назначения, безусловно, должна продолжаться. Следует учитывать, что появляются новые антидепрессанты, эффекты которых выходят за рамки ожидаемых результатов. Так, например, антидепрессант вортиоксетин продемонстрировал, помимо тимоаналептического (антидепрессивного) действия, отчетливый прокогнитивный эффект [31]. Представляется целесообразным проведение дальнейших контролируемых исследований новых препаратов, включая обязательное изучение вопросов безопасности, оптимальных доз, длительности лечения. Эти исследования дадут специалистам возможность определить реальные преимущества назначения новых антидепрессантов в реабилитационном процессе, а пациентам — надежду на достижение более высокого качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):218]. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245–54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4
2. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 555 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 555 p. (In Russ.)].
3. Филатова ЕГ. Постинсультная депрессия. *Медицинский совет*. 2017;(5):47–51. [Filatova EG. Post-stroke depression. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(5):47–51 (In Russ.)].
4. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar 1;173(3):221–31. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363. Epub 2015 Dec 18.
5. Ayerle L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Jan;202(1):14–21. doi: 10.1192/bjp.bp.111.107664
6. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1017–25. doi: 10.1111/ij.s.12357. Epub 2014 Aug 12.
7. Боголепова АН. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23. [Bogolepova AN. The role of neurotrophic factors in the development of post-stroke depression. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23 (In Russ.)].
8. Kronenberg G, Katchanov J, Endres M. Poststroke-Depression: Klinik, Epidemiologie, Therapie, pathophysiologische Konzepte [Post-stroke depression: clinical aspects, epidemiology, therapy, and pathophysiology]. *Nervenarzt*. 2006;77(10):1176–85.
9. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30–e43. doi: 10.1161/STR.0000000000000113
10. Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD003689. doi: 10.1002/14651858.CD003689.pub3.
11. Paolucci S, Iosa M, Coiro P, et al. Post-stroke Depression Increases Disability More Than 15% in Ischemic Stroke Survivors: A Case-Control Study. *Front Neurol*. 2019 Aug 27;10:926. doi: 10.3389/fneur.2019.00926. eCollection 2019.
12. Yu S, Arima H, Bertmar C, et al. Depression but not anxiety predicts recurrent cerebrovascular events. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(1):29–34.
13. Hong JP, Park S, Ahn SH, Kim JS. Factors associated with post-stroke suicidal death. *J Psychiatr Res*. 2018 Jan;96:135–7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.10.005. Epub 2017 Oct 7.
14. Chollet F, Rigal J, Marque P, et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Oct 23;18(12):100. doi: 10.1007/s11910-018-0904-9
15. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1–3):93–9. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.008. Epub 2013 Feb 8.
16. Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018 Aug;32(8):1069–75. doi: 10.1177/0269215518777791. Epub 2018 May 21.
17. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018 Apr;184:131–44. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005. Epub 2017 Nov 9.
18. Levada OA, Troyan AS. Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2018 Jul 16;9:577. doi: 10.3389/fneur.2018.00577. eCollection 2018.
19. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1862–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f848. Epub 2012 Oct 17.
20. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Aug 2;343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551
21. D'Anci KE, Uhl S, Oristaglio J, et al. Treatments for Poststroke Motor Deficits and Mood Disorders: A Systematic Review for the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Stroke Rehabilitation. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 17;171(12):906–15. doi: 10.7326/M19-2414. Epub 2019 Nov 19.
22. Котов СВ, Исакова ЕВ, Шерешев ВИ. Возможность коррекции эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов с инсультом в процессе реабилитационного лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):26–31. [Kotov SV, Isakova EV, Shereshev VI. Possibility of correction of emotional and behavioral disorders in patients with stroke during rehabilitation treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):26–31 (In Russ.)].
23. Котов СВ, Исакова ЕВ, Зайцева ЕВ, Червинская АД. Способ реабилитации пациентов с постинсультными нарушениями. Патент на изобретение RU 2688723 C1, 22.05.2019. Заявка № 2018119363 от 25.05.2018. [Kotov SV, Isakova EV, Zaytseva EV, Chervinskaya AD. *Sposob reabilitatsii patsiyentov s postinsul'tnymi narusheniyami*. Patent na izobreteniyе RU 2688723 C1, 22.05.2019. Заявка № 2018119363 от 25.05.2018. [Method for the rehabilitation of patients with post-stroke disorders. Invention patent RU 2688723 C1, 05/22/2019. Application No. 2018119363 dated 05.25.2018] (In Russ.)].
24. Котов СВ, Исакова ЕВ, Слюнькова ЕВ. Применение технологии нейронинтерфейс «Мозг – компьютер» + экзоскелет в составе комплексной мультимодальной стимуляции при реабилитации пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12–2):37–42. [Kotov SV, Isakova EV, Slyun'kova EV. Usage of brain – computer interface+exoskeleton technology as a part of complex multimodal stimulation in the rehabilitation of patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12–2):37–42 (In Russ.)].
25. Зайцева ЕВ, Исакова ЕВ. Эффективность мультимодальной стимуляции при реабилитации пациента после ишемического инсульта. *Клиническая геронтология*. 2019;25(3–4):64–9. [Zaytseva EV, Isakova EV. The effectiveness of multimodal stimulation in the rehabilitation of a patient after ischemic stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019;25(3–4):64–9 (In Russ.)].
26. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):205]. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123–30. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8
27. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD009286. doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub2
28. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10168):265–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X

29. Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Summer*. 2012;24(3):349-53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110325
30. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016499. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016499
31. Bai ZF, Wang LY. Efficacy of sertraline for post-stroke depression: A systematic review protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15299. doi: 10.1097/MD.00000000000015299
32. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2017 Feb;48(2):e78] [published correction appears in *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e369]. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000156
33. Huang J, Zhou FC, Guan B, et al. Predictors of Remission of Early-Onset Poststroke Depression and the Interaction Between Depression and Cognition During Follow-Up. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 8;9:738. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00738. eCollection 2018.
34. Frampton JE. Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1675-82. doi: 10.1007/s40265-016-0655-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.07.2020/20.09.2020/25.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Лундбек». 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. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Lundbeck. 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 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.

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

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Егорова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-3504-046X>

Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы

Лукина Л.В., Михайлов В.А., Ананьева Н.И., Мазо Г.Э., Ситник Л.И., Касьянов Е.Д.
СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редкой патологией с не установленными до настоящего времени этиологией и патогенезом. Врачам-клиницистам крайне редко приходится сталкиваться с гистиоцитарным поражением центральной нервной системы (ЦНС), доля случаев которого составляет всего 1–4% всех полисистемных и полиочаговых костных форм заболевания. Представлен клинический случай фиксационной амнезии у пациентки с очаговым поражением головного мозга при ГКЛ. Дано описание наиболее характерных клинических особенностей и представлен алгоритм диагностики при гистиоцитарном поражении головного мозга. Подробно рассмотрены результаты экспериментально-психологического обследования пациентки и описана клиническая картина фиксационной амнезии. Представлены нейровизуализационные данные поражения гипоталамо-гипофизарной области и височной кости с вовлечением слуховых структур. На основании клинических данных сделан вывод о неспецифичности как клинической, так и нейровизуализационной картины гистиоцитарного поражения ЦНС, что затрудняет диагностический поиск при ГКЛ. Для правильной диагностики и своевременного лечения необходимо проведение биопсии патологического очага с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса; центральная нервная система; фиксационная амнезия; нейровизуализация.
Контакты: Лариса Викторовна Лукина; larisalu@yandex.ru

Для ссылки: Лукина ЛВ, Михайлов ВА, Ананьева НИ и др. Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123

A case of fixation amnesia in Langerhans cell histiocytosis involving the central nervous system

Lukina L.V., Mikhailov V.A., Ananyeva N.I., Mazo G.E., Sitnik L.I., Kasyanov E.D.

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, Saint Petersburg 3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease with hitherto unknown etiology and pathogenesis. It is extremely rare for clinicians to encounter histiocytic lesions of the central nervous system (CNS); the proportion of cases of which is only 1–4% of all polystemic and multifocal bone lesions. The paper describes a clinical case of fixation amnesia in a female patient with focal brain lesions in LCH. It depicts the most characteristic clinical features and presents an algorithm for the diagnosis of histiocytic brain lesion. The results of the experimental psychological examination of the patient are considered in detail and the clinical presentations of fixation amnesia are described. There are neuroimaging data showing the lesions in the hypothalamic-pituitary region and temporal bone, which involve the auditory structures. The clinical findings have led to the conclusion that both the clinical and neuroimaging patterns of histiocytic lesions in the CNS are non-specific, which complicates the diagnostic search in LCH. For correct diagnosis and timely treatment, it is necessary to perform a biopsy of the pathological focus, followed by histological and immunohistochemical examination of the material.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis; central nervous system; fixation amnesia; neuroimaging.

Contact: Larisa Viktorovna Lukina; larisalu@yandex.ru

For reference: Lukina LV, Mikhailov VA, Ananyeva NI, et al. A case of fixation amnesia in Langerhans cell histiocytosis involving the central nervous system. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – это заболевание, в основе которого лежит аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса, ведущая к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов [1]. Данная нозологическая форма относится к гистиоцитарным болезням и объединяет в себе гетерогенную группу заболе-

ваний (эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда–Шуллера–Крисчена и болезнь Абта–Леттерера–Зиве), кодирующихся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в двух рубриках: D76.0 – гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках, и C96.0 – болезнь Леттерера–Зиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

История изучения ГКЛ насчитывает более 100 лет с момента описания первого клинического наблюдения. В 1973 г. С. Nezelof и соавт. [2] идентифицировали гистиоциты из гранулем как клетки, несущие структурно-функциональные маркеры эпидермальных клеток Лангерганса, отличительной чертой которых являются уникальные клеточные тельца – «гранулы Бирбека». В связи с этим открытием в 1987 г. Международная группа исследователей гистиоцитарных заболеваний заменила историческое название патологии «гистиоцитоз X», использовавшееся с 1953 г., на термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса», как отражающий морфологическую основу заболевания.

ГКЛ является относительно редкой и малоизученной патологией, в основном встречающейся в раннем детском возрасте с частотой 3–10 случаев на 1 млн детского населения в год. У взрослых ГКЛ выявляется еще реже – с частотой, не превышающей одного случая на 560 тыс. человек.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 36 лет, обратилась к неврологу по настоянию и в сопровождении родственников. Активно жалоб не предъявляла, при расспросе отмечала ухудшение памяти, увеличение массы тела, снижение слуха, общую слабость, сонливость, жажду. Со слов матери, пациентка в последние месяцы стала апатична, безынициативна, безразлична к происходящему вокруг, не проявляла интереса к своим детям и перестала заботиться о них, пренебрегала личной гигиеной, большую часть дня проводила лежа в постели, хотя раньше была достаточно энергична. Родственники обратили внимание на прогрессирующее ухудшение у больной краткосрочной памяти: стала забывать, о чем беседовала с окружающими несколько часов назад, перестала фиксировать происходящие вокруг нее события, совершала туалет и принимала пищу только после напоминания.

Из анамнеза заболевания известно, что 3 года назад, после вторых родов, пациентка стала прогрессивно набирать массу тела при сохранении прежнего режима питания – с 65 до 110 кг за полгода. Спустя 6 мес, на фоне продолжающейся увеличиваться массы тела, у женщины развилась аменорея, появились полиурия, полидипсия, из-за чего она вынуждена была употреблять до 15 л жидкости в сутки, а также вспышки беспричинной агрессии. Тогда же прошла обследование у эндокринолога по месту жительства, был поставлен диагноз «несахарный диабет» и назначен десмопрессин в дозе 180 мкг/сут (60 мкг утром, 120 мкг на ночь), который больная принимала постоянно. Нейровизуализационное исследование головного мозга не проводилось. Около 2 лет назад пациентку стали беспокоить рецидивирующие двусторонние знойные средние отиты, сопровождавшиеся выраженным болевым синдромом и прогрессирующим снижением слуха. Выполнена аудиометрия, при которой выявлено двустороннее снижение костной проводимости от легкой до умеренной степени на частотах 2,4 кГц как проявление двусторонней кондуктивной тугоухости справа II степени, слева – I степени. Назначенная антибактериальная терапия положительного эффекта не имела – боли сохранялись, слух продолжал падать, больше на левое ухо. В связи с этим было выполнено оперативное вмешательство: рерадикальная тимпаноластика на левом ухе по поводу левостороннего хронического знойного среднего отита. После проведенного хирургического

лечения пациентка отметила улучшение слуха. Спустя 6 мес, на фоне психотравмирующей ситуации личного характера, больная впервые обратила внимание на ухудшение памяти в виде легкой забывчивости в быту. Через 2 мес у пациентки развился острый эпизод потери памяти: выйдя из магазина, не могла вспомнить, как она туда попала, где оставила машину и была вынуждена позвонить родственникам, чтобы ее забрали домой. В то же время впервые была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, при которой выявлено объемное образование гипоталамо-гипофизарной зоны. С результатами обследования обратилась на консультацию к нейрохирургу, установлен диагноз: «Объемное образование гипофиза и гипоталамуса», в проведении биопсии было отказано ввиду особенностей локализации патологического очага и сложности доступа. По настоянию родственников больная обратилась в клинику в Израиле, где ей была выполнена стереотаксическая биопсия объемного образования. Гистопатологическое исследование биоптата показало наличие воспалительного или гранулематозного поражения. Дальнейшее исследование биоптата не проводилось, с полученными данными пациентка обратилась за консультацией к неврологу в связи с прогрессирующим расстройством памяти.

Анамнез жизни: родилась и проживает в Краснодарском крае. Первый ребенок в семье, имеет младшую родную сестру и двух сводных братьев по линии отца. Сестра и братья здоровы. Образование высшее, окончила Кубанский аграрный университет по специальности «экономист». До рождения детей работала на госслужбе по специальности. Вышла замуж в 29 лет, в настоящее время 2 года в разводе. Имеет двух малолетних дочерей 3 и 1,5 лет.

Пациентка рождена от физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Раннее развитие без особенностей. В дошкольном возрасте наблюдалась педиатром, как часто болеющий ребенок, а также со сномоворением. С 9 до 10 лет страдала энурезом. Черепно-мозговые травмы и потери сознания отрицает. Перенесенные оперативные вмешательства: в детстве – аппендэктомия, аденотомия, дважды родоразрешение путем кесарева сечения, рерадикальная тимпаноластика на левом ухе. Инфекционный и аллергологический анамнез спокойные. Наследственность неотягощена. Вредных привычек не имеет.

Объективные данные: соматический статус – состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Рост – 165 см, масса тела – 115 кг. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Множественные стрии на коже передней брюшной стенки и спине. Частота дыхания – 17 в 1 мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно – ясный легочный звук. Артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., пульс – 68 уд/мин. Границы сердца перкуторно не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот правильной формы, не вздут, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: менингеальные симптомы отрицательные. Глазные щели D=S. Двусторонний экзофтальм. Зрачки D=S, фотореакция и реакция на аккомодацию с конвергенцией живые. Движения глазных яблок в полном объеме. При ориентировочной проверке поля зрения не ограничены. Горизонтальный мелкоаппаратный нистагм в крайнем правом

отведении. Чувствительность на лице не изменена. Лицевая мускулатура напрягается симметрично. Снижен слух с двух сторон. Язык и язычок по средней линии. Глотание, фонация и артикуляция в норме. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Тонус мышц конечностей физиологический. Мышечная сила достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, D=S. Патологические рефлексы не определяются. Глубокая и поверхностная чувствительность не изменена. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Нарушена статодинамическая функция позвоночника. Функции тазовых органов контролирует.

Клинический анализ крови: СОЭ 42 мм/ч, остальные показатели без особенностей. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи — в норме. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): прозрачная, реакция Нонне–Апельта отрицательная, реакция Панди ++, белок — 6,6 г/л, цитоз — 0, эритроциты — 0–3 в п/зр., глюкоза — 5,5 ммоль/л, относительная плотность ликвора — 1015, рН — 7,5. Для исключения саркоидоза выполнен анализ на АПФ — результат отрицательный.

Компьютерная томография грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Рентгенограмма черепа — без патологических изменений.

На рис. 1 представлены мультиспиральные компьютерные томограммы пирамид височных костей (до проведения оперативного лечения).

На рис. 2 (а–ж) представлены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением (первое обращение).

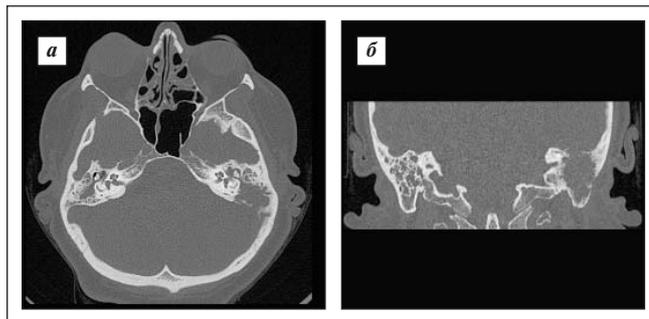


Рис. 1. Мультиспиральные компьютерные томограммы пирамид височных костей (а, б). Обширная зона деструкции в пирамиде левой височной кости с истончением кортикальной пластинки верхней грани пирамиды
Fig. 1. Multispiral computed tomography scans of the temporal bone pyramids (a, b). Extensive destruction zone in the pyramid of the left temporal bone with the thinned cortical plate of the upper edge of the pyramid

На рис. 3 (а–в) представлены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением (спустя 2 мес после первого исследования и через 1 мес после рерадикальной тимпанопластики на левом ухе).

Электроэнцефалография — основной ритм дезорганизован, неустойчив по частоте. Регистрируется периодическое нерегулярное тета- и дельта-замедление (S>D) с акцентом в передних отделах. Эпилептиформная активность типичной морфологии не зарегистрирована.

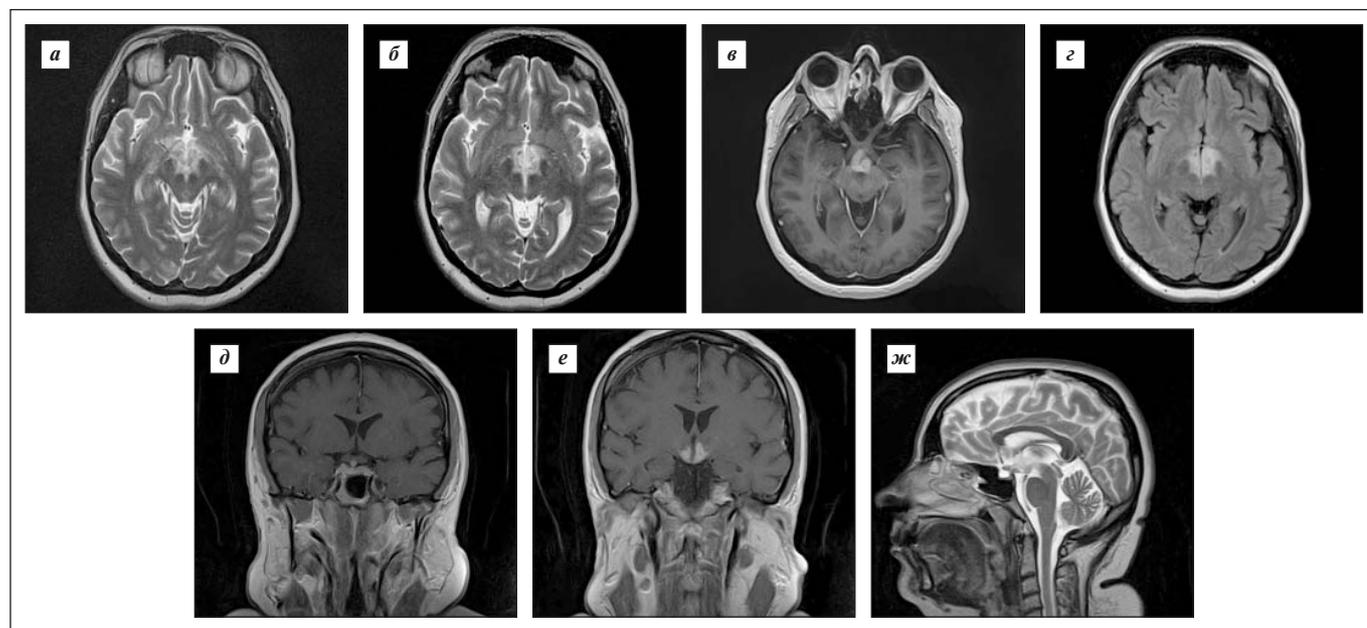


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга: T2-ИП, T2 Flair-ИП (а, б); аксиальная плоскость, T1-ИП с контрастным усилением (в, д); корональная плоскость (е, ф); T2-ВИ, сагиттальная плоскость (ж).

Визуализируется мягкотканное образование гипоталамуса с компрессией III желудочка. Гиперинтенсивный сигнал на T2, T2 Flair, T1-ВИ после контрастирования. Пустое турецкое седло, утолщение воронки гипофиза

Fig. 2. Brain magnetic resonance images: T2-IP, T2 Flair-IP, axial plane (a, b); contrast-enhanced T1-IP (c, d); coronal plane (e, f); T2-WI, sagittal plane (g). Soft tissue mass in the hypothalamus with compression of the third ventricle is visualized. A hyperintense signal on T2, T2 Flair, T1-WI after contrasting. Empty sella turcica, infundibular thickening

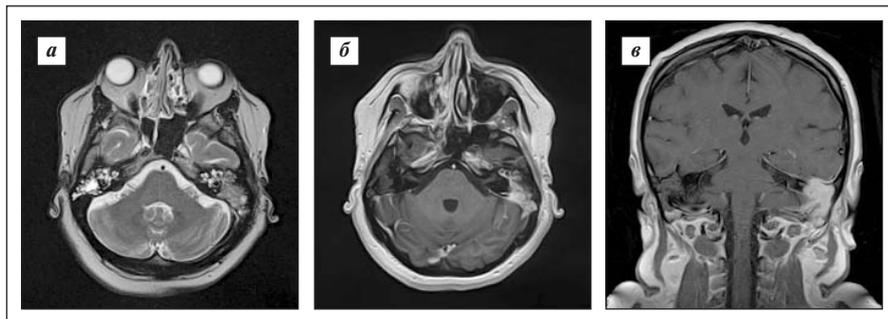


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга, T2-, T2 Flair-ИП, аксиальная плоскость (а, б); T1-ИП с контрастным усилением, корональная плоскость (в). Гиперинтенсивный сигнал от воздухоносных клеток пирамиды правой височной кости на T2-, T2 Flair-ИП без контрастного усиления и на T1-ВИ после контрастирования, обширная однородная зона гиперинтенсивного сигнала в пирамиде левой височной кости на T2-, T2 Flair-ИП с однородным контрастным усилением от мягкотканного компонента после контрастирования.

Повышение сигнала от оболочек левой височной доли

Fig. 3. Brain magnetic resonance images, axial T2-, T2 Flair-IP (a, b); coronal contrast-enhanced T1-IP (c). A hyperintense signal from the airway cells of the pyramid of the right temporal bone on non-contrast-enhanced T2-, T2 Flair-IP and on contrast-enhanced T1-WI, an extensive homogeneous zone of a hyperintense signal in the pyramid of the left temporal bone on homogeneous contrast-enhanced T2-, T2 Flair-IP with a soft tissue component after contrasting. An increased signal from the lining of the left temporal lobe

Для уточнения характера нарушений памяти пациентке было проведено экспериментально-психологическое обследование.

Контакту доступна, на вопросы отвечает в их контексте. Речь правильная, фразовая, тихая, монотонная. В беседе доброжелательна, пассивна, безынициативна, несколько депримирована, апатична к происходящему. В собственной личности ориентирована правильно, в месте — частично, во времени — почти полностью дезориентирована. Фон настроения описывает как хороший. Эмоционально лабильна, в беседе быстро истощается. Фиксирована на психотравмирующих событиях в своей жизни. Аппетит повышен. Избыточная сонливость в дневное время.

Инструкции понимает и выполняет правильно. В работе пассивна, задания выполняет с некоторым побуждением к деятельности. Повышенно истощаема.

Нарушений процесса мышления на момент обследования не обнаружено, процессы анализа, синтеза, сравнения, обобщения относительно сохранены. Уровень понятийного мышления не снижен.

Темп сенсомоторных реакций соответствует нормативным значениям (время прохождения одной таблицы Шульте — 41, 75 с), неравномерен, с отчетливой тенденцией к истощаемости по гиперстеническому типу. При выполнении «отсчитывания» (100—7) допускает только три ошибки. Счет, понимание разрядности чисел не нарушены. Корректировочную пробу выполняет в неравномерном темпе, с признаками истощаемости психических процессов, снижения устойчивости и концентрации произвольного внимания. Продуктивность психической деятельности снижена и имеет неустойчивый характер.

Объем кратковременной памяти снижен — три единицы. При использовании теста «10 слов» после первого

предъявления запоминает только три слова из 10, максимально воспроизводит не более пяти слов (кривая запоминания имеет вид 3—5—4—5—5—6—6—5), фиксируются парафазии. При отсроченном воспроизведении через 1 ч не смогла вспомнить ни одного из 10 слов. Сложные предложения в условиях интерференции повторить не может. При выполнении теста зрительной реценции Бентона правильно выполняет только три простых задания из 10, допустив множество грубых ошибок с увеличением числа ошибок к концу задания, имеются ошибки в виде персевераций. Самостоятельное рисование по заданию доступно.

Таким образом, на фоне выраженной истощаемости психических процессов по гиперстеническому типу выявляются нарушение усвоения, переработки, воспроизведения информации, сужение объема оперативной памяти, нарушение фиксации текущей информации, проявление амнестической дезориентировки. Кроме того, отмечается снижение эмоционально-волевых, мотивационных характеристик, общая инактивность, безынициативность.

Заключение: амнестический вариант с нарушением фиксации текущей информации, с элементами амнестической дезориентировки, нарушением регуляторных функций на фоне повышенной истощаемости психических процессов.

Осмотр психиатром: жалоб активно не предъявляет. В сознании, контакту доступна. Внешне опрятна, поза и походка без особенностей. Речь нормальная по темпу и громкости, в беседе не заинтересована. Признаков снижения настроения не обнаруживает, суточных колебаний в состоянии нет. Эмоционально лабильна. На первый план выступают грубые нарушения фиксации памяти; во времени и месте не ориентируется. Кроме того, пациентка амнезировала длительный период своей жизни, включая эмоционально значимые события; отмечаются псевдореминисценции (считала, что ей только предстоит развод, хотя он уже произошел). Навязчивых, бредовых идей, а также расстройств восприятия не выявлено. Употребление психоактивных веществ пациентка и сопровождающая ее родственница отрицают. Заключение: данных, свидетельствующих о наличии конверсионных расстройств или расстройств настроения, не получено. Корсаковский синдром неясного генеза.

На основании жалоб, клинической картины заболевания и полученных данных обследований дифференциальная диагностика проводилась между опухолевым и инфекционным процессом, вызывающим развитие гранулематоза (туберкулез, бруцеллез, Ку-лихорадка), саркоидозом, а также гистиоцитарным заболеванием. Было решено провести повторное исследование: иммуногистохимию и полимикробную ПЦР из материала биоптата. Получены следующие результаты:

— полимикробная ПЦР: данных о наличии инфекционных организмов не получено;

— иммуногистохимия: гранулемоподобные поражения положительны при иммуногистохимии на CD1 и BRAFV600E, что соответствует гистиоцитозу из клеток Лангерганса.

В результате анализа анамнестических и клинических данных, результатов обследования, в первую очередь гистологического, иммуногистохимического и нейровизуализационного, пациентке был поставлен диагноз: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением гипоталамо-гипофизарной области с несахарным диабетом, хроническим двусторонним отитом и фиксационной амнезией». Для выявления возможных патологических очагов в других органах и системах больной было рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии всего организма. До получения результатов исследования форма ГКЛ расценивалась как моно-системная многоочаговая (гипоталамо-гипофизарная область и среднее ухо) с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Для дальнейшего лечения больная была переведена в отделение онкогематологии для проведения химиотерапии с рекомендацией повторного прохождения экспериментально-психологического обследования и консультации психиатра через 6 мес. Вопрос о включении в курс лечения мепамтина в стандартных дозировках был отложен до обсуждения целесообразности назначения препарата с онкологами.

Обсуждение

Гистиоцитозы — это группа редких и весьма разнообразных по агрессивности и биологическому потенциалу заболеваний, объединенных наличием пролиферативных процессов в моноцитарно-макрофагальной системе. В эту группу входят абсолютно разные по клиническому течению заболевания: от системных новообразований до единичных доброкачественных гранулем. Несмотря на то что заболевание было описано достаточно давно, этиология и патогенез ГКЛ до настоящего времени остаются предметом дискуссий [3]. Эта патология сочетает в себе черты как новообразования, так и реактивного процесса. Известно, что около половины пациентов имеют соматическую мутацию в патологических клетках Лангерганса V600E в гене BRAF [4]. Считается, что к развитию заболевания приводит клональная пролиферация эпидермальных гистиоцитов, источником которых является костный мозг. Опухоли гистиоцитарного происхождения развиваются из клеточных субпопуляций, дифференцирующихся в мононуклеарные фагоциты и дендритные клетки. При гистологическом исследовании со стандартной окраской гематоксилином и эозином в очагах поражения наблюдается инфильтрация крупными округлыми клетками со складчатым ядром и обильной бледной цитоплазмой — патологическими клетками Лангерганса. Кроме эпидермальных гистиоцитов, клеточный инфильтрат содержит лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги. При электронной микроскопии выявляется характерная цитоплазматическая структура, по форме напоминающая теннисную ракетку, — «гранула Бирбека», являющаяся характерным морфологическим признаком. Иммуногистохимическое исследование позволяет верифицировать диагноз путем окрашивания клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерны также экспрессия белка S100, α -D-маннозидаза, АТФаза [1].

За время изучения ГКЛ достигнут значительный прогресс в описании клинической картины и лечения заболевания и, в меньшей степени, в понимании этиологии и патофизиологии процесса. ГКЛ является разнообразной по клиническим проявлениям и типу течения патологией: от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстропрогрессирующим течением и летальным исходом либо рецидивирующим типом течения с исходом в необратимую инвалидизацию [3, 5]. В патологический процесс могут быть вовлечены в разных сочетаниях любые органы и системы. В зависимости от числа пораженных органов выделяют моно- и мультисистемные формы заболевания. Моносистемная форма может протекать с одним очагом поражения (одноочаговые) или двумя и более очагами (многоочаговые), с нарушением и без нарушения функции жизненно важных органов [6]. Моносистемная форма заболевания чаще наблюдается у взрослых людей молодого возраста.

Данные об особенностях течения ГКЛ у взрослых крайне ограничены [7, 8]. Многие авторы сходятся во мнении, что данное заболевание часто проявляется симптомами, которые легко принять за проявления другой патологии [9–11]. В 15% случаев заболевания у взрослых людей развивается мультисистемное поражение [12]. В 10–60% случаев заболевания имеет место изолированный легочный ГКЛ, протекающий бессимптомно и выявляющийся при случайных рентгенологических исследованиях в виде очаговой диссеминации на фоне усиленного и сетчато-тяжистого легочного рисунка. Частые внелегочные проявления ГКЛ — кистозное поражение костей (60–80%), поражения кожи (40–50%), лимфатических узлов (4%) и несахарный диабет. В структуре причин центрального несахарного диабета ГКЛ встречается у 3% пациентов [13] и развивается при поражении задней доли гипофиза и может сочетаться с дисфункцией передней доли гипофиза или гипоталамической дисфункцией (ожирение, аменорея). Несахарное мочеизнурение возникает в результате инфильтрации гипоталамо-гипофизарного тракта гистиоцитами [14, 15], что хорошо визуализируется при проведении контрастной МРТ [16]. Классическая триада ГКЛ, или болезни Хенда–Шюллера–Крисчена, включает дефекты черепных костей, экзофтальм и несахарный диабет. Также для ГКЛ характерно длительное и рецидивирующее течение наружного отита, резистентного к антимикробной терапии, вследствие чего ошибочно диагностируется отомикоз [1]. Также может встречаться средний отит, который обычно сочетается с поражением стромы височной кости и приводит к глухоте.

Поражение ЦНС при ГКЛ встречается очень редко: в 1–4% всех случаев полисистемной и полиочаговой костной формы — и может носить характер объемного образования или очаговый дегенеративный характер. Интракраниальные поражения при гистиоцитозе недооцениваются как по частоте, так и по многообразию. Считается, что риск поражения вещества головного мозга наибольший у больных с очагами в костях черепа и несахарным диабетом. Анализ литературы показывает, что более чем в половине случаев встречаются деструкции костей черепа, нередко с мягкотканым компонентом, распростра-

няющимся интракраниально [17–19]. Реже встречаются поражения гипоталамо-гипофизарной области, менингеальные поражения, вовлечение в патологический процесс белого вещества и базальных ганглиев, а также атрофия мозга [20].

По данным МРТ выделяют три основных типа изменений: диффузные изменения в белом веществе (чаще в мозжечке и стволе мозга); хорошо отграниченные изменения в белом и сером веществе (чаще в мосту и перивентрикулярной ткани полушарий большого мозга); экстрапаренхиматозные образования (обычно двусторонние и симметричные, расположенные в твердой мозговой оболочке; иногда вовлекаются сосудистые сплетения боковых желудочков и оболочки зрительного нерва). Клиническая картина поражения головного мозга зависит от локализации и активности процесса. В ЦСЖ изменения при ГЛК не характерны. В доступной литературе нам не удалось найти данных о расстройствах памяти, возникающих при локализации очага ГЛК в ЦНС, и сравнить их с нашим наблюдением.

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что расстройства памяти, особенно у пациентов молодого возраста, встречаются в практике невролога и психиатра неча-

сто, еще реже клиницистам приходится сталкиваться с гистиоцитарными болезнями и рассматривать их как причину когнитивных нарушений. В литературных источниках нам не встретились убедительные эпидемиологические данные о частоте поражения различных отделов головного мозга при ГЛК, а также случаях нарушений памяти при данной патологии.

В представленном клиническом случае хочется отметить позднее нетипичное начало и малосимптомность заболевания у пациентки: из клинических проявлений имели место нарушения памяти, неполная триада болезни Хенда–Шюллера–Крисчена (экзофтальм и несахарный диабет) и рецидивирующие двусторонние средние гнойные отиты. Отсутствовали наиболее часто встречающиеся при ГЛК поражения кожи и легких.

Редкая встречаемость и неспецифичность симптомов, включая данные нейровизуализации, по-видимому, являются основными причинами трудности диагностики ГЛК. Наиболее достоверным методом диагностики является гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. Поэтому проведение стереотаксической биопсии головного мозга необходимо во всех случаях подозрения на ГЛК с поражением ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев АГ, Масчан АА, Масчан МА, Новичкова ГА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Москва; 2014. 17 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Maschan MA, Novichkova GA. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gistotsitoza iz kletok Langergansa* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis]. Moscow; 2014. 17 p. (In Russ.)].
2. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973 Sep;18 (5):365-71.
3. Degar BA, Rollins BJ. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis Model Mech*. Sep–Oct 2009;2(9-10):436-9. doi: 10.1242/dmm.004010
4. The French Langerhans' cell Histiocytosis Group. A multicentric retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child*. 1976;75(1):17-24. doi: 10.1136/adc.75.1.17
5. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):228-33. doi: 10.1002/pbc.20425
6. Казаков ДВ, Кемпф В, Самцов АВ, Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002;(1):23-33. [Kazakov DV, Kempf V, Samtsov AV, Burg G. Malignant tumors of lymphoid tissue with skin lesions: modern diagnostic principles and a brief description of the main nosological forms. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2002;(1):23-33 (In Russ.)].
7. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-HistioNet. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72
8. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35. doi: 10.1182/blood-2014-12-569301
9. Войтковская КС, Черняев АЛ. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Пульмонология*. 2013;(1):90-4. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-90-94 [Voytkovskaya KS, Chernyayev AL. Lung histiocytosis from Langerhans cells. *Pul'monologiya*. 2013;(1):90-4. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-90-94 (In Russ.)].
10. Biswas A, Donahoe M. The many faces of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014 Oct 20;31(3):244-8.
11. Леншин АВ, Ильин АВ, Крайнов СА. Лучевая диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;(63):98-107. doi: 10.12737/article_58e461e7bbc268.71298937
12. Vassallo R, Ryu J, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-90. doi: 10.1056/NEJMoa012087
13. Дедов ИИ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несахарным диабетом: фармакоэкономические аспекты. *Лечащий врач*. 2010;(9):2-5. [Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. An open-label prospective clinical study evaluating the efficacy and safety of desmopressin nasal spray in patients with central diabetes insipidus: pharmacoeconomic aspects. *Lechashchiy vrach*. 2010;(9):2-5 (In Russ.)].
14. Götz G, Fichter J. Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res*. 2004 Nov 29;9(11):510-4.
15. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Aug;18(6):252-7. doi: 10.1016/j.tem.2007.06.003. Epub 2007 Jun 27.

16. Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Петрова ДВ. Объемные образования гипоталамической области и нарушение центральной регуляции гомеостаза. *Ожирение и метаболизм*. 2014;(3):42-50. doi: 10.14341/OMET2014342-50 [Dzeranova LK, Pigarova EA, Petrova DV. Space-occupying lesions of the hypothalamic region and disorders of the central regulation of homeostasis. *Ozhireniye i metabolizm*. 2014;(3):42-50. doi: 10.14341/OMET2014342-50 (In Russ.)].
17. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, et al. Craniofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):589-97. doi: 10.2214/AJR.07.3573
18. Woo KL, Harris GJ. Eosinophilic granuloma of the orbit: understanding the paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(6):429-39. doi: 10.1097/01.iop.0000092800.86282.27
19. Kitsoulis PV, Paraskevas G, Vrettakos A, Manni A. A case of eosinophilic granuloma of the skull in an adult man: a case report. *Cases J*. 2009 Dec 4;2:9144. doi: 10.1186/1757-1626-2-9144
20. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):880-91.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.09.2020/30.10.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Лукина Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Ананьева Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Применение акатинола мемантина для лечения корсаковского синдрома: клинический случай

Тювина Н.А., Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Высокова В.О.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

В настоящее время активно разрабатываются подходы к лечению когнитивно-мнестических расстройств различного генеза, в том числе корсаковского синдрома (КС). КС проявляется тяжелыми нарушениями памяти, приводит к инвалидизации. Он достаточно часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. До сих пор не существует доказанного эффективного лечения КС. С учетом того что исследований, посвященных терапии КС, крайне мало, нет четких рекомендаций относительно наиболее эффективного лечения. Было доказано, что в основе развития КС, помимо дефицита тиамина, лежит также токсическое действие глутамата, активное высвобождение которого из связи с NMDA-рецепторами происходит в период отмены этанола. В последнее время для лечения КС успешно используется мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Представлено клиническое наблюдение лечения акатинолом мемантином КС у пациента 55 лет, в котором мемантин продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. Анализ данных литературы и представленное клиническое наблюдение свидетельствуют о целесообразности назначения мемантина больным с нарушениями памяти алкогольного генеза.

Ключевые слова: корсаковский синдром; акатинол мемантин; нарушения памяти; алкоголизм; глутамат.

Контакты: Светлана Владимировна Прохорова; mmasvetlana@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Максимова ТН, Прохорова СВ, Высокова ВО. Применение акатинола мемантина для лечения корсаковского синдрома: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):124–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-124-130

Use of akatinol memantine for the treatment of Korsakoff's syndrome: a clinical case

Tyuvina N.A., Maksimova T.N., Prokhorova S.V., Vysokova V.O.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia*

Approaches to treating cognitive-amnesic disorders of various origins, including Korsakoff's syndrome (KS), are currently being actively elaborated. KS is manifested by severe memory impairment, leading to disability. It is quite common in alcohol abusers. There is still no proven effective treatment for KS. In view of the fact that studies on the treatment of KS have been very few, there are no clear recommendations for its most effective treatment. There has been evidence that in addition to thiamine deficiency, the toxic effect of glutamate that is actively released through binding to NMDA receptors during the ethanol withdrawal period is the basis for KS development. Memantine, a noncompetitive NMDA receptor antagonist, has recently been used successfully to treat KS. The paper describes a clinical case of a 55-year-old patient with KS treated with akatinol memantine, in which the latter has demonstrated its high efficacy and good tolerance. Analysis of the data available in the literature and the presented clinical case suggest that it is advisable to prescribe memantine for patients with alcohol-related memory impairment.

Keywords: Korsakoff's syndrome; akatinol memantine; memory impairment; alcoholism; glutamate.

Contact: Svetlana Vladimirovna Prokhorova; mmasvetlana@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Maksimova TN, Prokhorova SV, Vysokova VO. Use of akatinol memantine for the treatment of Korsakoff's syndrome: a clinical case. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):124–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-124-130

В настоящее время активно разрабатываются подходы к лечению когнитивно-мнестических расстройств различного генеза, в том числе корсаковского синдрома (КС).

Впервые симптомокомплекс КС был упомянут в статье Роберта Лоусона в 1878 г. Однако наиболее развернуто и подробно КС описал С.С. Корсаков в работе «Об алкогольном параличе». Он указывал на развитие полиневрита,

а также нарушений памяти на текущие и недавние события, конфабуляций [1]. Корсаковский психоз протекает остро, нередко в рамках алкогольного делирия. С.С. Корсаков отмечал, что в большинстве случаев задолго до манифестации заболевания существуют продромальные симптомы паралича в виде боли, чувства онемения в конечностях, чувства ползания мурашек, судорог, т. е. полиневропатии. Расстройства психической деятельности в том виде, как их описывал С.С. Корсаков, заключались в следующем: 1) раздражительная слабость, соответствующая проявлениям церебральной астении; 2) спутанность, подразумевающая наличие конфабуляций; 3) амнезия в виде специфического расстройства кратковременной памяти. При этом С.С. Корсаков разграничивал случаи, в клинической картине которых на первый план выступает амнезия, и случаи, в которых более рельефно представлена конфабуляторная спутанность [2]. КС выражается глобальной амнезией, в начале заболевания проявляющейся нарушением запоминания, но быстро прогрессирующей до потери и воспоминаний отдаленных событий [3]. К. Бонгёффер, оспаривающий нозологическую самостоятельность полиневритического психоза, предложил называть специфические расстройства памяти при различных заболеваниях *корсаковским синдромом* или *амнестическим симптомокомплексом*. Он же заметил, что КС является резидуальным синдромом, развивающимся в исходе энцефалопатии Вернике. Немецкий психиатр Фридрих Джолли отметил развитие КС у больных с сосудистой деменцией и другими соматическими заболеваниями. На основании этих выводов К. Бонгёффер предложил разделять *корсаковский психоз*, который развивается в исходе энцефалопатии Вернике на фоне злоупотребления алкоголем, и *корсаковский синдром*, выявляемый при деменции и других органических поражениях головного мозга [4].

Распространенность КС в популяции составляет от 0,4 до 2,8% [5]. У больных, страдающих алкоголизмом, она увеличивается почти в 6 раз и составляет 12,5% [6].

Известно, что в патогенезе КС при алкоголизме большую роль играет дефицит тиамина, возникающий в результате недостаточного питания, усвоения тиамина вследствие синдрома мальабсорбции, а также недостаточного преобразования тиамина в тиаминпирофосфат [7]. Высокая калорийность алкоголя подавляет чувство голода и способствует недоеданию. С другой стороны, для сжигания алкоголя требуется дополнительный пирофосфат тиамина (кофермент в энергетически связанных процессах). Однако вследствие развития алкогольного гастроэнтерита ухудшается абсорбция тиамина, алкогольные заболевания печени также уменьшают запасы тиамина и возникает его дефицит. Чем более выражен дефицит тиамина, тем вероятнее формирование КС [8]. Эти данные помогли разработать терапию энцефалопатии Вернике и КС тиаминотерапией, что привело к снижению смертности и улучшению психического состояния [9].

Работ, подтверждающих эффективность тиамина при КС неалкогольного происхождения, практически нет. В последнее время появляются статьи об успешном использовании акатинола мемантина для лечения КС различной этиологии. В качестве иллюстрации предлагается клиническое наблюдение по лечению мемантином КС алкогольного генеза.

Больной П., 1963 года рождения. Предъявляет жалобы на нарушения памяти, нарушения ориентации в месте, времени.

Анамнез: наследственностьотягощена алкоголизмом деда и дяди. Отец военный, по характеру властный, не терпящий возражений, воспитывал сына в строгости; в 70 лет перенес инсульт, через 2 года скончался от цирроза печени. Мать заботливая, добрая, с ней всегда были доверительные, близкие отношения. Родился в срок от нормально протекавшей беременности, имеет младшую сестру. Родился в г. Омске. Детские дошкольные учреждения не посещал, так как мать не работала, посвятив себя воспитанию детей. В школу пошел в 7 лет. В начальных классах хорошо учился, легко находил общий язык со сверстниками. В старших классах стал больше времени проводить в компании друзей, прогуливать занятия, не выполнять домашние задания, вследствие чего успеваемость снизилась. В 8-м классе перенес гепатит А. В это же время стал периодически употреблять алкоголь. По настоянию отца поступил в Высшее военное политическое авиационное училище в г. Кургане. В учебном заведении были строгая дисциплина, режим, серьезные физические нагрузки. В 1984 г. (в возрасте 20 лет) был направлен на службу в Военно-воздушные силы на аэродром в г. Кубинке, где вместе с сослуживцами начал практически ежедневно употреблять разведенный спирт, в связи с чем стал пропускать службу. По утрам часто не мог вспомнить, что он делал накануне в состоянии опьянения. Через 4 года был переведен на службу в г. Балашиху. Начал выпивать только по выходным, так как на службе было строгое руководство. В начале 90-х годов уволился из Вооруженных сил в звании капитана. Стал заниматься производством и продажей аквариумов. При этом продолжал систематически употреблять крепкие спиртные напитки в компании друзей, утром испытывал симптомы абстиненции, опохмелялся, чтобы облегчить свое состояние.

В 1995 г. получил черепно-мозговую травму (ударил по голове при попытке ограбления): образовалась гематома в височной области. Была произведена трепанация правой теменной области в ГКБ №67. Операция прошла успешно. Быстро восстановился. С 1996 г. начал заниматься оформлением документов для перепланировки квартир. Продолжал употреблять алкоголь. Четыре раза лечился от алкоголизма, воздерживался от приема алкоголя от 3 до 11 мес. В 2006 г. женился. Удочерил маленькую дочь своей жены. В 2011 г. развелся, но продолжал общаться с девочкой, был привязан к ней, помогал в ее воспитании. Много работал, занимаясь посредническими услугами. После совершения удачной сделки всегда напивался. В периоды отказа от приема алкоголя слышал, как его кто-то зовет, страдал от расстройств сна. После очередной отмены алкоголя был госпитализирован в психиатрическую больницу, откуда сбегал. Летом 2015 г. умер его школьный друг, также сильно злоупотреблявший алкоголем. После этого снизилось настроение, стал вялым, апатичным, потерял аппетит, ухудшился сон. Похудел на 10 кг, ел только мороженое. Несмотря на уговоры матери и сестры, стал выпивать, чтобы облегчить свое состояние. Однако через несколько недель пропало желание употреблять алкоголь, чувствовал себя разбитым, опустошенным, описывал свое состояние: «Как будто танком переехали». На третий день после отмены приема алкоголя рассказал сестре, что ему позвонил покой-

ный друг и позвал в гости. Не верил словам сестры о смерти друга. Вновь начал ежедневно употреблять алкоголь в больших дозах (в среднем 1,5 л водки в сутки). Несколько раз уходил из дома, где-то пропадал, терял вещи, документы и деньги. Изменился по характеру: стал раздражительным, замкнутым, боялся оставаться дома один, объясняя это сильной тревогой. Затем перестал выходить на улицу, запирался в своей комнате, зашторивал окна и просил близких «оставить его в покое». Перестал интересоваться жизнью приемной дочери, не навещал ее. В январе 2017 г. на фоне абстиненции возник большой судорожный припадок. После приступа был возбужден, кричал. Была вызвана скорая медицинская помощь, был госпитализирован в психиатрическую больницу №3. Первые дни в больнице был уверен, что находится в тюрьме, родных не узнавал. Был выписан через несколько дней с улучшением.

По настоянию родных обратился на консультацию в Клинику им. С.С. Корсакова и был госпитализирован.

Психическое состояние при поступлении: охотно соглашается на беседу. Дезориентирован в месте, времени и окружающих лицах. Неверно называет текущую дату. Не запоминает имена врачей, с которыми беседует. Не может запомнить своего лечащего врача, говорит, что «лицо до боли знакомое». Понимает, что находится в больнице, но в какой — не знает, неправильно называет даты поступления в отделение. С ошибками излагает анамнестические данные, путается в датах и последовательности событий. Жалуется на плохую память, тревогу, сниженное настроение. Описывает тягу к алкоголю как «очень сильную».

Диагноз при поступлении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «F10.6. Алкогольный амнестический синдром». Проводилась терапия: витамины группы В, вальпарин 600 мг/сут, хлорпротиксен 25 мг на ночь, неулептил по три капли три раза в день.

На фоне проводимого лечения состояние несколько улучшилось: понимал, что находится в больнице, но по-прежнему путался в датах и именах, уменьшилась тревога, улучшился сон, стабилизировалось настроение. Стал более активным, общительным. Была рекомендована поддерживающая терапия вышеуказанными препаратами. После выписки прекратил прием поддерживающей терапии и вновь начал злоупотреблять алкоголем. Нарушился сон, вновь стал раздражительным, проявлял агрессию по отношению к родным. С этого времени окончательно перестал работать. Жил на средства матери и сестры. Значительно ухудшилась память на текущие события: не мог вспомнить, где находится магазин, забывал имена близких, не мог сказать, что делал накануне, путался при выполнении повседневных дел.

С марта 2018 г. до июня 2019 г. практически постоянно находился на стационарном лечении в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова. Находясь дома, забывал принимать поддерживающую терапию, состояние ухудшалось, вновь возвращался в клинику.

В сентябре 2019 г. в очередной раз по настоянию родственников обратился в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова на консультацию и был госпитализирован. Диагноз по МКБ-10 при поступлении: «F10.6. Алкогольный амнестический синдром».

Психическое состояние при поступлении: не может назвать текущую дату, месяц, год. Не помнит имен врачей,

с которыми беседует, которых знает уже почти два года. Настроение благодушное, часто улыбается. Соглашается, что память ухудшилась. В беседе с трудом отделяет главное от второстепенного, вязнет в деталях. Легко раздражается, когда его перебивают, начинает кричать. Быстро успокаивается. Понимает, что находится в больнице. Не помнит о предыдущих госпитализациях, не может назвать свой домашний адрес. Жалуется на боль и слабость в ногах, плохой сон, тревогу.

Данные обследований: заключение терапевта — «Хронический катаральный бронхит курильщика вне обострения»; заключение невролога — «Энцефалопатия сложного генеза, полиневропатия, эписиндром».

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ): наблюдается расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных отделах за счет атрофии их извилин и их выраженного истощения. Заключение: МР-картина атрофического процесса головного мозга. Кистозно-глиозные изменения в правом полушарии головного мозга.

Заключение по данным экспериментально-психологического обследования: при проведении обследования настроение больного снижено. Жалоб не высказывает. На вопросы отвечает коротко. Инструкцию не удерживает, требуется дополнительное повторение. Во время обследования быстро утомляется, количество ошибок нарастает. При указании на ошибки не спешит их исправить, не всегда понимая, что от него требуется. Исследование памяти и внимания выявило, что слухоречевая память резко снижена (4–3–3–3–3 слова). Воспроизведение в условиях интерференции грубо нарушено (2 слова). Зрительная память грубо нарушена. Больной не может запомнить ни одного из пяти элементов. При рисовании фигур отмечаются пространственные ошибки. Тест рисования часов с грубыми ошибками (нарушена целостность часов, пропущены цифры, время минутной стрелки ставит неверно). Нарушена беглость речи, что отражается в трудности подбора речевых формулировок. Нарушен динамический праксис, отмечены трудности запоминания и усвоения двигательной программы, а также упрощения иperseverации. Внимание неустойчивое, при проведении пробы на отыскание чисел — пропускал числа, присутствовали длительные паузы. При исследовании мышления (методики: исключение предметов, сравнение понятий, объяснение пословиц и метафор) установлено, что операции сравнения и обобщения осуществляются в основном по конкретным ситуационным признакам. Переносный смысл пословиц и метафор доступен не полностью.

Таким образом, в ходе обследования отмечено снижение когнитивных функций выраженной степени: трудности концентрации внимания, его неустойчивость и истощаемость, что отчетливо обнаруживалось при тестировании и проявлялось трудностями удержания программы деятельности, отвлекаемостью, забыванием задания, замедленным темпом выполнения; на фоне выраженного колебания работоспособности и повышенной истощаемости наблюдаются модально неспецифические нарушения памяти (запоминание и воспроизведение нового материала, снижение памяти на текущие события). Исследование мыслительной деятельности выявляет снижение уровня обобщения с преобладанием конкретно-ситуационных связей. Эмоциональной реакции на правильное выполнение задания и ошибки не обнаруживает. Мотивационный компонент так и не был сформирован.

Первое время в отделении был пассивен, подавлен, фон настроения был снижен. Жаловался на тревогу, тягу к приему спиртного, расстройств сна в виде дневной сонливости, «разбитости» после ночного сна, неприятных сновидений. Проводил много времени в постели. Не мог запомнить имя лечащего врача, расположение палат в отделении, несмотря на длительность пребывания в клинике, не помнил событий предшествующих пяти лет своей жизни. Мог самостоятельно найти туалет, ориентируясь по надписям. Соблюдал гигиену, без посторонней помощи мог найти свою койку. Критика к расстройствам памяти отсутствовала.

Проводилось лечение: вальпровая кислота — 900 мг/сут, кветиапин — 25 мг утром, 150 мг на ночь. Также к терапии был добавлен акатинол мемантин по 10 мг утром, постепенно доза была повышена до 20 мг.

На фоне проводимого в течение 4 мес лечения память улучшилась: отслеживал текущую дату, мог запоминать имена персонала, лечащего врача, помнил имена и внешний вид консультировавших его профессоров. В отделении общался с другими больными, помнил их имена, мог вкратце пересказать беседу. Смотрел телепередачи, мог рассказать об увиденном. Выписан в конце декабря 2019 г. с рекомендацией продолжать прием поддерживающей терапии: акатинол мемантин — 20 мг утром, вальпровая кислота — 300 мг утром, 600 мг на ночь, кветиапин — 25 мг утром, 100 мг на ночь.

В дальнейшем, при амбулаторном наблюдении, отмечалось улучшение как памяти, так и социальной адаптации: не возникало трудности с ориентацией во времени и месте, самостоятельно справлялся с бытовыми задачами, помнил дорогу до часто посещаемых мест (магазин, почта), без труда поддерживал беседу, помнил события, происходившие с ним за последнее время. Улучшилась концентрация внимания, выровнялось настроение.

Летом 2020 г. вновь вернулся к работе риелтором. Встречается с друзьями, знакомится с женщинами, следит за своим внешним видом. Близко общается с приемной дочерью, которая переехала к нему на постоянное место жительства, опекает его и следит за приемом лекарств.

Обсуждение

В данном наблюдении речь идет о длительном злоупотреблении алкоголем, развитии на фоне абстинентного синдрома большого судорожного припадка, делириозных эпизодов, что привело в дальнейшем к формированию КС. Характеристика амнестического синдрома, вызванного приемом психоактивных веществ, в МКБ-10 в основном совпадает с симптомами, выявленными у больного: 1) выраженное хроническое снижение памяти на недавние и отдаленные события; 2) память на недавние события обычно нарушена сильнее, чем на отдаленные; 3) другие познавательные функции обычно относительно хорошо сохранены, и амнестические расстройства непропорциональны выраженности других нарушений [10].

Большинство исследователей приходят к выводу о том, что КС представляет собой длительный процесс. Но есть мнение, что существуют быстро обратимые формы при благополучном разрешении энцефалопатии Вернике. Для постановки диагноза КС необходимо длительное нарушение памяти лишь с небольшими улучшениями

[11]. При этом учитывается то, что КС отличает не только расстройство памяти, но и когнитивные и поведенческие нарушения: апатия, сглаженный аффект и конфабуляции, на которые указывали Корсаков, Гудден и Бонгёффер [12].

В основе нарушений памяти при КС лежит расстройство декларативной памяти, что выражается в нарушении как эпизодической памяти, связанной с воспоминаниями из прошлого, так и фактической памяти [13]. Было доказано, что данный процесс происходит из-за снижения способности больших фиксировать информацию. Однако в процессе течения заболевания нарастает также ретроградная амнезия, характеризующаяся снижением способности к воспроизведению как фактов из собственного прошлого, так и фактов, которые ранее были хорошо известны больному. При этом совсем ранние, отдаленные воспоминания (о детстве, родителях) сохраняются. Относительно сохранна семантическая память больного, нет характерного для деменций эффекта «верчения на кончике языка».

Обычно вследствие потери реальных воспоминаний у больных возникают конфабуляции. Бонгёффер различал мгновенную конфабуляцию, или конфабуляцию смущения (Augenblickskonfabulation, Verlegenheitskonfabulation), и фантастическую, или продуктивную, конфабуляцию (phantastische Konfabulation) [14, 15]. В нашем случае конфабуляции отсутствовали, однако выпавшие воспоминания замещались псевдореминисценциями.

Что касается «исполнительной функции», а именно: возможности планирования, подавления реакции, обдумывания дальнейших действий, изменения действующих концепций, — все это в значительной степени снижается при КС. Больные не могут быстро дать ответ, принять решение, переделать уже существующую схему работы. Все это влияет на адаптацию и снижает их способность к эффективному взаимодействию с окружающими.

Также к дезадаптации, проявляющейся в отсутствии самостоятельных действий, приводит выраженная апатия больных, выражающаяся в «снижении реакции на раздражители» [16]. Именно апатия наиболее характерна для алкогольного КС, в то время как при КС безалкогольной этиологии апатия практически не выявляется [17]. На протяжении всего течения КС разные авторы описывают больных как эмоционально выхолащенных и отстраненных от окружающих. При этом на ранних стадиях выявляются раздражительность, подозрительность, склонность к агрессии. Нарушения аффекта связывают с постепенной утратой большими способности распознавать и рефлексировать эмоции, даже такие выраженные, как гнев, страх и удивление [18].

Исполнительная функция зависит от состояния больного. В нашем случае больной первое время находился в состоянии спутанности, что объясняет его отстраненность, дезориентировку, растерянность.

Обращает на себя внимание МРТ-исследование, проведенное больному, которое выявило расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных отделах за счет атрофии их извилин и их выраженное истощение, что соответствует критериям МРТ-картины КС алкогольного генеза. Исследователи описывают различия в МРТ-картине КС алкогольного и неалкоголь-

ного генеза. Так, при алкогольном поражении отмечаются атрофические изменения коры головного мозга (в особенности фронтальных долей), сосцевидных тел, миндалин, таламуса, гиппокампа, мозолистого тела, а также мозжечка, в то время как при КС неалкогольного генеза могут отсутствовать МРТ-признаки поражения головного мозга либо выявляются незначительные изменения сосцевидных и миндалин тел [19]. Медиальные таламусы и сосцевидные тела, вероятно, более серьезно повреждены у пациентов с КС алкогольного генеза, хотя устойчивой корреляции между объемом сосцевидного тела и нарушением памяти не обнаружено. Представляет интерес открытие, что пациенты с КС демонстрируют большую потерю объема в области колена (передняя часть) мозолистого тела по сравнению с пациентами с алкоголизмом без КС [20]. КС, по сравнению с обратимыми поражениями головного мозга, вызванными приемом алкоголя, формируется при более грубом органическом поражении головного мозга, а также при меньших адаптивных возможностях организма (больные более старшего возраста) [21, 22].

Было показано, что в основе развития КС, помимо дефицита тиамина, лежит также токсическое действие глутамата, активное высвобождение которого из связи с NMDA-рецепторами происходит в период отмены этанола [4]. При связывании с NMDA-рецепторами глутамат в норме открывает катионный канал, закрытый ионами магния, что приводит к поступлению кальция, регулирующего работу нейронов. При накоплении глутамата в синапсах происходит постоянная низкоуровневая активация нейронов, которая устраняет магний из ионного канала, тем самым вызывая увеличение притока кальция в клетку [23]. Избыточное поступление кальция вызывает процессы нейродегенерации, повреждение аксонов и дендритов, некроз и апоптоз клеток. В условиях нехватки энергии (недостаточного питания, интоксикации, нарушения кровообращения) это приводит к нарушению процессов долговременной потенциации, что лежит в основе памяти и научения [24]. В последнее время, основываясь на данном механизме, для лечения КС успешно используется акатинол мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Ранее препарат применялся только для лечения деменций различного генеза. По данным исследований, мемантин улучшает когнитивные функции и повседневную деятельность значимо больше, чем плацебо, у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией [25]. Больные становятся более самостоятельными в плане выполнения повседневных обязанностей. Также уменьшается агрессия, пациенты становятся более упорядоченными [26].

Для лечения КС важен механизм действия акатинола мемантина на активацию NMDA-рецепторов. Основным механизмом действия препарата является блокировка катионного канала в состоянии покоя и удаление только при полной деполяризации мембраны. Тем самым восстанавливается соотношение сигналов и низкоуровневых воздействий на нейроны. Установлено, что меман-

тин устраняет патологическую активацию рецепторов, однако не влияет на активацию физиологическую, что делает его переносимость значительно лучшей, чем других препаратов с идентичным механизмом действия [27]. При этом, удаляя избыток кальция из нейронов, препарат оказывает нейропротективный эффект [28]. Таким образом, положительный эффект акатинола мемантина проявляется у больных КС алкогольного генеза. Это положение подтверждается приведенным выше клиническим наблюдением.

Применение акатинола мемантина при алкоголизме обусловлено несколькими факторами: уменьшением токсического эффекта глутамата, что редуцирует синдром отмены; способностью мемантина уменьшать алкогольное повреждение ЦНС, корректировать нарушение поведения больных, обусловленное приемом алкоголя; предотвращать когнитивные расстройства [29]. Исходя из этого, некоторые исследователи указывают на возможность использования препарата для лечения алкогольной зависимости [30]. Акатинол мемантин рекомендуется преимущественно для лечения ранних стадий КС. Препарат способен значительно улучшать когнитивные показатели больных, а также повышать способность больных к критическому мышлению, что помогает в дальнейшем отказе от алкоголя, т. е. препарат обладает противорецидивным действием [31]. При этом отсутствие грубых побочных эффектов делает возможным широкое применение акатинола мемантина у большинства пациентов в амбулаторных условиях. Частота выявления побочных эффектов не превышает 5%.

Приведенный клинический случай подтверждает вышеописанное действие мемантина при КС алкогольного генеза. Изначально терапия корректорами поведения и нейрореплептиками помогала редуцировать психотическую симптоматику, на время снизить тягу к приему алкоголя, однако никак не влияла на расстройство памяти.

При добавлении к терапии акатинола мемантина состояние значительно улучшилось: пациент стал самостоятельным, улучшилось запоминание текущих событий. Это повлияло, в свою очередь, на настроение больного и приверженность лечению. При этом не наблюдалось выраженных побочных эффектов.

В дальнейшем при амбулаторном наблюдении мы видим заметное улучшение социальной адаптации и качества жизни пациента за счет восстановления когнитивных функций, отсутствия тяги к алкоголю.

Начало терапии на стадии умеренной тяжести КС способствовало быстрому улучшению состояния, что подтверждает необходимость более раннего приема препарата для получения лучшего эффекта.

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует целесообразность назначения мемантина при КС алкогольного генеза с учетом его механизма действия и патогенеза самих когнитивных нарушений и свидетельствует о его высокой эффективности и хорошей переносимости, что позволяет использовать мемантин как для купирующей, так и для длительной поддерживающей терапии больных КС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корсаков СС. Учение о корсаковском психозе. В кн.: Корсаков СС. Избранные произведения; сост. Банщикова ВМ, Попов ЕА. Москва: Государственное изд-во медицинской литературы; 1954. С. 263-425. [Korsakov SS. *Uchenie o korskakovskom psihoze* [The doctrine of Korsakov's psychosis]. In: Selected works. Ed. by V.M. Bانشhikov, E.A. Popov. Moscow: State publishing house of med. liter.; 1954. P. 263-425 (In Russ.)].
2. Букановская ТИ, Дзапарова Л.К. Субклинический этап в развитии корсаковского синдрома: нейропсихологические и электромиографические корреляции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018;3(69):105-11. doi: 10.23670/IRJ.2018.69.011 [Bukanovskaya TI, Dzaparova LK. Subclinical stage in the development of Korsakov's syndrome: neuropsychological and electromyographic correlations. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2018;3(69):105-11. doi: 10.23670/IRJ.2018.69.011 (In Russ.)].
3. Sullivan EV, Fama R. Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome revisited. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):69-71. doi: 10.1007/s11065-012-9205-2
4. Сиволап ЮП, Дамулин ИВ. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинико-патогенетические соотношения, диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(6):20-6. [Sivolap YuP, Damulin IV. Wernicke's encephalopathy and Korsakov's psychosis: clinical and pathogenetic relationships, diagnosis and treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(6):20-6 (In Russ.)].
5. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, et al. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis*. 1995 Mar;10(1):17-24. doi: 10.1007/BF01991779
6. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci*. 1982 Nov;56(2-3):233-48. doi: 10.1016/0022-510x(82)90145-9
7. Сиволап ЮП. Алкогольная болезнь мозга: патогенез, клинические формы, современный подход к лечению. *Consilium Medicum*. 2008;(2):43-9. [Sivolap YuP. Alcoholic brain disease: pathogenesis, clinical forms, modern approach to treatment. *Consilium Medicum*. 2008;(2):43-9 (In Russ.)].
8. Wedisinghe L, Jayakody K, Arambage K. Wernicke's encephalopathy: a preventable cause of maternal death. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011 Jan;72(1):31-4. doi: 10.12968/hmed.2011.72.1.31
9. Arts NJM, Walvoort SJW, Kessels RPC. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2875-90. doi:10.2147/NDT.S130078
10. Хохлов ЛК, Хохлов АЛ. Экзогенно-органическая психопатология: неврозоподобные состояния, острые, затяжные симптоматические психозы, психоорганические синдромы. В кн.: *Терапия когнитивных расстройств: Монография*. Ярославль: ООО «Фотолайф»; 2019. С. 354-413. [Khokhlov LK, Khokhlov AL. Exogenous organic psychopathology: neurosis-like states, acute, protracted symptomatic psychoses, psychorganic syndromes. In: *Terapiya kognitivnykh rasstroystv: Monografiya* [Therapy of cognitive disorders: monograph]. Yaroslavl: LLC «Photolife»; 2019. P. 354-413 (In Russ.)].
11. Fujiwara E, Brand M, Borsutzky S, et al. Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Jul;30(5):576-87. doi: 10.1080/13803390701557271
12. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, ed. *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, New York: Academic Press; 1974. P. 47-89. doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1
13. Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*. 1996 Aug 15;16(16):5233-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-16-05233.1996
14. Bonhoeffer K. Der Korsakowsche Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zu den verschiedenen Krankheitsformen. *Allg Z Psychiat*. 1904;61:744-52.
15. Rensen YC, Oosterman JM, Walvoort SJ, et al. Intrusions and provoked and spontaneous confabulations on memory tests in Korsakoff's syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017 Mar;39(2):101-11. doi: 10.1080/13803395.2016.1204991
16. Stuss DT, van Reekum R, Murphy K. Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J, ed. *Neuropsychology of Emotion*. New York: Oxford University Press; 2000. P. 340-63.
17. Gasquoine PG. A Case of Bariatric Surgery-related Wernicke-Korsakoff Syndrome with Persisting Anterograde Amnesia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Aug 1;32(5):610-7. doi: 10.1093/arclin/acx037
18. Montagne B, Kessels RPC, Wester AJ, de Haan EHF. Processing of emotional facial expressions in Korsakoff's syndrome. *Cortex*. 2006 Jul;42(5):705-10. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70408-8
19. Jung YC, Chanraud S, Sullivan EV. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2012 Jun;22(2):170-80. doi: 10.1007/s11065-012-9203-4. Epub 2012 May 11.
20. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Oct;171(4):1131-7. doi: 10.2214/ajr.171.4.9763009
21. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Apr;49(4):341-5. doi: 10.1136/jnnp.49.4.341
22. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. Mar-Apr 2009;44(2):155-65. doi: 10.1093/alcalc/agn103. Epub 2008 Dec 9.
23. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. Fall. 2003;9(3):275-308. doi: 10.1111/j.1527-3458.2003.tb00254.x
24. Левин ОС, Васенина ЕЕ. Применение акатинола Мемантина в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015;(1):24-33. [Levin OS, Vasenina EE The use of Akatinol Memantine in clinical practice. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015;(1):24-33 (In Russ.)].
25. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
26. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler 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 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
27. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999 Jun;38(6):735-67. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00019-2
28. Сиволап ЮП. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-4-9 [Sivolap YuP. Alcohol abuse and related disorders treatment of alcohol dependence. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-4-9 (In Russ.)].
29. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):519-23. doi: 10.1176/ajp.2007.164.3.519

30. Сиволап ЮП. Поражение центральной нервной системы и когнитивные нарушения при алкоголизме: систематика и рациональное лечение. *Наркология*. 2010;(3):34-7. [Sivolap YuP. Damage to the central nervous system and cognitive impairment in alcoholism: systematics and rational treatment. *Narcology*. 2010;(3):34-7 (In Russ.)].
31. Шацберг АФ, Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Пер. с англ.; под общ. ред. Смулевича АБ, Иванова СВ. 3-е изд. Москва: МЕД-пресс-информ; 2019. С. 588 с. [Shatsberg AF, DeBattista C. *Rukovodstvo po klinicheskoy psikhofarmakologii* [Clinical Psychopharmacology Manual]. Eds Smulevich AB, Ivanova SV. 3rd ed. Moscow: MED-press-inform; 2019. 588 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.09.2020/1.11.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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.

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.

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

Максимова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9012-1727>

Прохорова С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5349-1187>

Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>

Компьютерная когнитивная стимуляция в процессе восстановления посттравматических когнитивных нарушений: клиническое наблюдение

Зубрицкая Е.М., Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Гуревич В.А.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Представлен клинический случай применения комплекса компьютерных стимулирующих программ для восстановления когнитивных нарушений (КН), возникших в результате тяжелой открытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В статье демонстрируются реабилитационные возможности комплекса стимулирующих программ «Нейротехнологии+» для коррекции когнитивного дефицита у пациентки с умеренными КН дизрегуляторного типа, возникшими в результате перенесенной тяжелой открытой ЧМТ. Отмечено, что применение комплекса программ способствовало улучшению нарушенных регуляторных и нейродинамических функций, расширению фонематической и семантической речевой активности, улучшению процессов памяти. Описанный случай свидетельствует о положительном влиянии компьютерной когнитивной тренировки на процесс восстановления посттравматических КН.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; посттравматические когнитивные нарушения; когнитивная реабилитация; компьютерные реабилитационные технологии.

Контакты: Екатерина Михайловна Зубрицкая; ekat.bikova@yandex.ru

Для ссылки: Зубрицкая ЕМ, Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Гуревич ВА. Компьютерная когнитивная стимуляция в процессе восстановления посттравматических когнитивных нарушений: клиническое наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-131-136

Computer-based cognitive stimulation for posttraumatic cognitive impairment: a clinical case

Zubritskaya E.M., Prokopenko S.V., Mozheyko E.Yu., Gurevich V.A.

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

The paper describes a clinical case of applying a set of computer-based stimulation programs for cognitive impairment arising from severe open traumatic brain injury (TBI). It demonstrates the rehabilitation capabilities of a set of «Neurotechnology+» stimulation programs for correction of cognitive deficits in patients with dysregulated moderate cognitive impairment resulting from experienced severe open TBI. It is noted that the use of a set of the programs contributed to the improvement of impaired regulatory and neurodynamic functions, the expansion of phonemic and semantic speech activity, and the improvement of memory processes. The described case suggests that computer-based cognitive training has a positive impact on cognitive recovery after post-traumatic brain injury.

Keywords: traumatic brain injury; posttraumatic cognitive impairment; cognitive rehabilitation; computer-based rehabilitation technologies.

Contact: Ekaterina Mikhailovna Zubritskaya; ekat.bikova@yandex.ru

For reference: Zubritskaya EM, Prokopenko SV, Mozheyko EYu, Gurevich VA. Computer-based cognitive stimulation for posttraumatic cognitive impairment: a clinical case. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):131–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-131-136

Распространенность когнитивных нарушений (КН) после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) чрезвычайно высока: по некоторым данным, она выявляется в 70–100% случаев [1–3]. Имеются данные, что при тяжелой ЧМТ дефект является наиболее стойким [4, 5]. Однако ряд авторов относят посттравматическую когнитивную дисфункцию к разряду потенциально обратимых КН, что делает актуальным поиск новых методов коррекции КН после ЧМТ.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ф., 1989 года рождения, обратилась в сопровождении матери на консультативный прием. На момент

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):131–136

обращения за медицинской помощью, учитывая когнитивный дефект в виде снижения критики, жалобы активно не предъявляла, при подробном опросе указывала на слабость в ногах, снижение аппетита, нежелание чем-либо заниматься. Дополнительно, со слов матери: нарушение речи, спутанность и дезориентация в первые минуты после пробуждения, сонливость днем. Анамнез заболевания: 27.10.2015 г. в результате автодорожной травмы перенесла открытую ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, крупнооскольчатый перелом лобной кости с интракраниальным смещением отломков, формированием контузионного очага и гематомы правой лобной доли. Очаг подтвержден данными мультиспиральной ком-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

пьютерной томографии головного мозга: контузионный очаг и гематома правой лобной доли, участки геморрагического пропитывания левой лобной доли, крупнооскольчатый перелом лобной кости с интракраниальным смещением отломков. В остром периоде было проведено оперативное вмешательство — первичная хирургическая обработка раны, резекция контузионного очага, субпиальное удаление гематомы лобной доли. Проходила лечение по месту жительства, далее, в связи с отсутствием двигательного дефекта, выписана на амбулаторное долечивание по месту жительства; рекомендована консультация нейропсихолога амбулаторно.

Впервые была осмотрена нейропсихологом 16.12.2015 г. Неврологический статус: сознание ясное, речь — сенсорная афазия легкой степени; расходящееся косоглазие справа, движения глазных яблок в полном объеме; лицо симметричное, язык несколько отклоняется влево; глотание и фонация не нарушены; парезов нет, сухожильные рефлексы без разницы сторон, тонус не изменен; чувствительность сохранена; элементы лобной атаксии; координаторные пробы выполняет с легким дефектом слева; функции тазовых органов контролирует.

При клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании выраженных патологических изменений выявлено не было.

Пациентке был проведен нейропсихологический скрининг с использованием кратких психометрических шкал, таких как Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [6]; Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [7]; «Тест рисования часов» [8]; тест «Литеральные ассоциации»; тест «Категориальные ассоциации»; тест «10 слов»; тест «Узнавание шести недорисованных предметов» [9]; Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital scale of anxiety and depression, HADS) [10]. Результаты тестирования представлены в таблице.

Результаты тестирования пациентки Ф.
до и после курса лечения
Test results in female patient F. before
and after a treatment cycle

Шкала	До лечения	После лечения	Референтные значения
MMSE, баллы	25	27	28–30
FAB, баллы	15	16	16–18
Таблица Шульте, с	52	50	<40
Тест рисования часов, баллы	10	10	10
Узнавание шести недорисованных предметов, баллы	6	6	6
HADS-тревога, баллы	6	4	<7
HADS-депрессия, баллы	7	5	<7
Тест «10 слов», число слов:			
непосредственное воспроизведение	7	7	8–10
отсроченное воспроизведение	5	6	8–10
Литеральные ассоциации, число слов	12	16	>16
Категориальные ассоциации, число слов	10	13	>16

Как видно из таблицы, уровень снижения когнитивных функций соответствовал умеренному по шкале MMSE, по шкале FAB были выявлены умеренные дизрегуляторные нарушения. Кроме того, при проведении тестирования с использованием шкалы «Таблица Шульте» подтвердилось выявленное нейропсихологом снижение скорости психической деятельности в результате неустойчивости уровня произвольного и непроизвольного внимания. При проведении теста «10 слов» отмечалось умеренное снижение объема непосредственного и отсроченного воспроизведения с относительной эффективностью категориальной подсказки (дизрегуляторного характера). При исследовании речевой активности отмечалось снижение словарного запаса по тесту «Литеральные ассоциации» в результате лобной дисфункции, а также по тесту «Категориальные ассоциации», вероятно, в результате височной дисфункции (нейродинамические нарушения речи по типу комплексной сенсорной афазии). При проведении тестов «Узнавание шести недорисованных предметов», обследования по HADS, «Теста рисования часов» отклонений от нормы выявлено не было, что говорит о сохранности зрительного предметного и оптико-пространственного гнозиса, эмоционально-волевых функций.

При проведении полного развернутого нейропсихологического тестирования по методике А.Р. Лурия [11] в нейропсихологическом статусе выявлено: ориентирована верно, критика снижена, мотивация снижена, инактивна, требуется побуждение к деятельности; снижение скорости психической деятельности, нейродинамические нарушения речи по типу комплексной сенсорной афазии легкой степени, сохранность зрительных и оптико-пространственных функций, дизрегуляторные умеренные нарушения памяти, дизрегуляторный лобный синдром.

Исходя из наличия выявленных КН, с пациенткой было проведено 10 занятий с использованием комплекса компьютерных стимулирующих программ (КСП) «Нейропсихология +» по схеме: ежедневно, без перерыва на выходные дни, длительность занятий — 30 мин в день. Как правило, восстановительное обучение реализуется на фоне комплексной медикаментозной терапии в соответствии со стандартами ведения КН. Поэтому помимо нейропсихологического тренинга пациентка в промежуточном периоде открытой ЧМТ, а также в следующие 3 мес после окончания тренинга получала курс медикаментозной терапии, а именно — антиглутаматергическое средство (мемантин) в стандартной суточной дозе 20 мг/сут. Эффективность мемантина в лечении посттравматических КН в периоде последствий ЧМТ была доказана в 2005 г.: авторами было выявлено достоверное улучшение мышления, памяти, оптико-пространственных функций. Однако эти улучшения, по данным авторов, начались с 12-й недели приема [12].

Курс речевой реабилитации пациентке проведен не был ввиду легкой степени речевых нарушений.

Комплекс применяемых программ был разработан сотрудниками кафедры нервных болезней Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в 2011–2013 гг. и уже доказал свою эффективность при восстановлении КН сосудистого генеза [13]. В ходе исследований, проводимых у пациентов в остром и восстановительных периодах инсульта, было выявлено положительное влияние компьютерных программ «Нейротехнологии+» на восстановление функции внимания, памяти, оптико-пространственного гнозиса и нейродинамических параметров высших психических функций. Также доказано, что пациенты, имеющие неблагоприятный ход восстановления КН в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, тем не менее могут восстановиться и в более поздние сроки после инсульта, при условии наличия специфического воздействия, вариантом которого является использование КСП. При этом возможности полного восстановления в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта при использовании компьютерных программ коррекции возрастают в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией [14, 15].

Комплекс «Нейротехнологии+» основан на принципе специфической когнитивной тренировки с возможностью биологической обратной связи и включает несколько типов заданий, направленных на тренировку зрительного предметного гнозиса (рис. 1), оптико-пространственной памяти (рис. 2), на улучшение функции внимания (рис. 3), коррекцию импульсивности и концентрации внимания, тренировку счета (рис. 4). Данные типы заданий применялись в описанном клиническом случае в соответствии с особенностями нейропсихологического дефекта с преобладанием дизрегуляторного типа нарушений. Также в комплекс компьютерной нейропсихологической коррекции «Нейротехнологии+» вошли другие программы: тренировка зрительной памяти с использованием проб на запоминание последовательности трудно вербализуемых символов, тренировка оптико-пространственного гнозиса с помощью компьютеризированной версии теста рисования часов с расстановкой стрелок на циферблате. Разнообразие заданий позволяет подбирать комплекс когнитивной реабилитации индивидуально для каждого пациента, исходя из особенностей когнитивного дефекта.

Первое задание (см. рис. 1), используемое в реабилитации у пациентки Ф., направлено на тренировку зрительного предметного гнозиса с использованием компьютерного варианта пробы «фигура–фон» с возможностью обратной связи. Способ заключается в следующем: изображение большого размера представлено на экране монитора компьютера, картинка «зашумлена» фоном из крапа различной интенсивности. В верхней части экрана расположены четыре эталонных рисунка без «зашумления», один из которых соответствует представленному в задании. Пациент должен выбрать правильный вариант картинки среди «незашумленных» изображений. В ходе узнавания по истечении времени уменьшается интенсивность «шума», вплоть до полного «очищения» представленной картинки от крапа. Задача пациента – как можно раньше узнать «зашумленное» изображение. Скорость выполнения задания оценивается в баллах (от 0 до 10).

Второе задание (см. рис. 2) направлено на тренировку оптико-пространственной памяти. Цель задания заключается в запоминании расположенных на поле изображений; количество рисунков в ячейках таблицы постепенно увеличивается с учетом уровня сложности. С помощью обратной связи пациент понимает, где именно он допустил ошибку, или, в случае правильного выполнения задания, поощряется. Количество объектов не увеличивается, пока пациент не справится с заданием.

Третий вид программы (см. рис. 3) направлен на улучшение функции внимания. Программа создана на основе компьютерного варианта классических таблиц

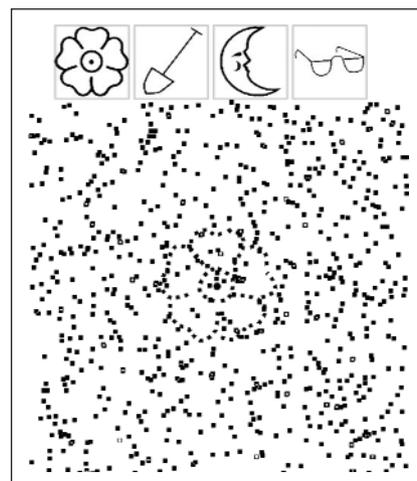


Рис. 1. Программа для тренировки оптико-пространственного гнозиса
Fig. 1. Program for training optical and spatial gnosia

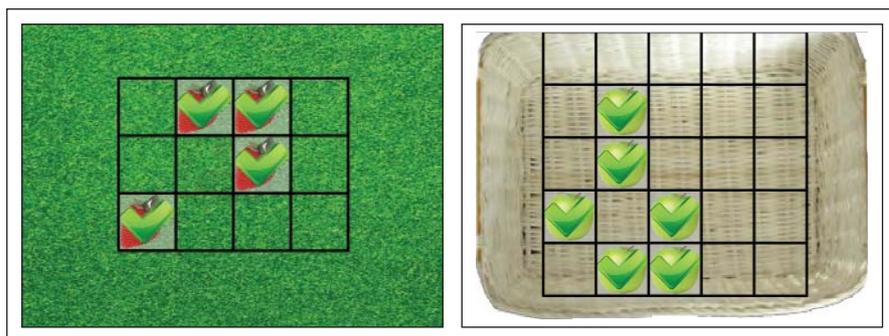


Рис. 2. Программа для тренировки оптико-пространственной памяти¹
Fig. 2. Program for training optical and spatial memory

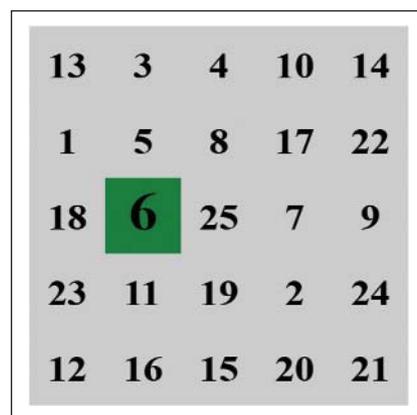


Рис. 3. Программа для тренировки внимания
Fig. 3. Program for training attention

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

Шульте с возможностью обратной связи и «подсказки». В классическом варианте «Таблица Шульте» представлена в виде таблиц 5×5, в которых в случайном порядке находятся числа от 1 до 25. В ходе компьютерной тренировки пациент должен отыскать числа от 1 до 25 в прямом порядке и кнопкой мыши указать соответствующее число. Задание выполняется на время. При затруднении нахождения расположения числа на экране монитора контрастным цветом подсвечивается цифра, которую пациенту требуется отыскать. С каждой последующей тренировкой цифры изменяют свое месторасположение. По завершении работы на экран монитора выводится время, затраченное на выполнение задания.

Четвертый вид программы (см. рис. 4) направлен на коррекцию импульсивности и улучшение концентрации внимания, тренировку счета. В программе изображены двигающиеся объекты, в которых заключена математическая формула. На решение примера пациенту выделяется время, в течение которого объекты находятся на экране монитора. При верном решении всех заданий появляется зрительный образ, который свидетельствует о завершении уровня. Программа имеет несколько уровней сложности, которые различаются между собой математическими действиями, значностью чисел и временем, выделенным на решение.

В результате проведения занятий с использованием КСП «Нейротехнологии+» пациентка субъективно отметила улучшение концентрации внимания и памяти, возникновение интереса к окружающим явлениям. Со слов матери, пациентка стала более активна, начала легче ориентироваться в окружающей обстановке, у нее улучшился аппетит, повысилась скорость ответов при ведении диалога.

При проведении контрольного нейропсихологического тестирования с использованием батареи перечисленных выше шкал отмечалась положительная динамика по тестам MMSE, FAB, «Таблица Шульте», HADS, тесту «10 слов» при отсроченном воспроизведении, тестам «Литеральные ассоциации» и «Категориальные ассоциации». Так, было выявлено, что уровень лобной дисфункции уменьшился до нормальных значений, увеличилась скорость психической деятельности, улучшились показатели эмоционально-волевой сферы, возрос

объем отсроченного воспроизведения, расширилась фонематическая и семантическая речевая активность. Результаты тестирования приведены в таблице (см. ранее).

Спустя 3 мес после завершения тренировки был проведен повторный осмотр с использованием вышеперечисленных шкал. Так, в катамнезе выявлено, что состояние когнитивной сферы по шкале MMSE восстановилось до нормальных значений, регрессировал лобный дефект по шкале FAB, увеличилась до нормальных показателей скорость психической деятельности по шкале «Таблица Шульте»; улучшились мнестические процессы, увеличился объем непосредственного и отсроченного воспроизведения до 8 элементов по результатам контрольного теста «10 слов», увеличилась категориальная речевая активность (литеральная активность сохранилась на прежнем уровне).

После лечения результаты по большинству кратких нейропсихологических шкал, за исключением теста «Литеральные ассоциации», достигли нормальных значений в катамнезе. Так, уровень когнитивных функций у пациентки Ф. в катамнезе по шкале MMSE возрос на 6,7%, уровень по шкале FAB — на 11,1%, по шкале «Таблица Шульте» — на 22,5%. По шкале «10 слов» объем непосредственного воспроизведения увеличился на 10%, отсроченного — на 20%. Семантическая речевая активность по результатам теста «Категориальные ассоциации» расширилась на 12,5%. При этом фонематическая активность по результатам теста «Литеральные ассоциации» уменьшилась на 6,25%. Показатели остальных психометрических шкал — «Тест рисования часов», «Узнавание шести недорисованных предметов», HADS — оставались в пределах нормальных значений, так же как и до начала реабилитационных мероприятий.

Обсуждение

Ранее [14, 15] была отмечена эффективность КСП «Нейротехнологии+» для восстановления КН сосудистого генеза в остром, раннем и позднем восстановительных периодах инсульта. Однако метод не использовался для восстановления посттравматических КН. Описанный клинический случай свидетельствует о перспективности использования КСП для коррекции КН у больных с посттравматическими КН. На фоне когнитивной тренировки произошли значительные положительные изменения в когнитивной сфере по качественным показателям: увеличилась скорость психической деятельности, улучшились концентрация и переключение внимания, уменьшилась выраженность нарушений памяти за счет уменьшения дисрегуляторных (лобных) расстройств, расширилась ассоциативная речевая активность пациентки. Это подтверждено количественными методами, в частности данными MMSE, FAB, тестов «Таблица Шульте», «Литеральные ассоциации», «Категориальные ассоциации» и «10 слов». Более того, при оценке состояния когнитивных функций в катамнезе было выявлено, что уровень КН, степень дисрегуляторных расстройств, скорость психических процессов, семантическая речевая активность продолжали улучшаться в течение последующих 3 мес, восстановившись до нормальных значений.

Восстановление когнитивных функций при использовании КСП соответствует данным об эффективности компьютеризированного тренинга при других очаговых повреждениях головного мозга, в частности при инсульте

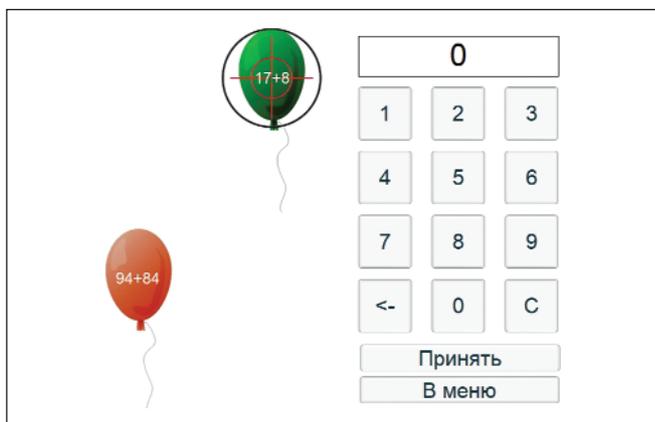


Рис. 4. Программа коррекции импульсивности и концентрации внимания, тренировки счета
Fig. 4. Program for correcting impulsivity and concentration, for training count

[14, 15]. В ходе исследований, проводимых у пациентов в остром и восстановительных периодах инсульта, было выявлено положительное влияние компьютерных программ на восстановление функции внимания, памяти, оптико-пространственного гнозиса и нейродинамических параметров. При этом возможности полного восстановления в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта при использовании компьютерных программ коррекции возрастают в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией [14, 15].

Кроме того, эффективность оригинального пакета программ VerbalCOG была доказана ранее на более широкой выборке пациентов, перенесших среднетяжелую ЧМТ. В исследование был включен 101 пациент молодого и среднего возраста в промежуточном и резидуальном периодах среднетяжелой ЧМТ с КН в степени легкой и умеренной деменции. В ходе исследования было выявлено, что использование изолированного курса стандартной медикаментозной терапии без проведения специализированного нейропсихологического тренинга в процессе нейрореабилитации показывает менее значимые результаты восстановления когнитивных функций в сравнении с группами пациентов, получающих нейропсихологический тренинг с использованием КСП «Нейротехнологии+» и VerbalCOG по шкалам MMSE, FAB и «Таблица Шульте». При этом применение авторского комплекса КСП VerbalCOG, с целенаправленной функциональной стимуляцией речевых доменов головного мозга, обладает преимуществом в восстановлении слухоречевой памяти и речевой ассоциативной активности (вербально-опосредованных функций) в сравнении с другими видами лечения [15].

Кроме того, ввиду простоты использования данный метод может быть рекомендован пациентам для занятий в амбулаторных условиях, как под руководством родственников, так и самостоятельно.

Эффект улучшения когнитивных функций в данном клиническом случае мог быть обусловлен сочетанием спонтанного регресса [16–18], действием противодементной терапии [5, 12], а также тренировкой, начатой в ранние сроки после травмы. Однако остается неясным вопрос наибольшего влияния перечисленных факторов на процесс восстановления посттравматических КН.

По данным Л.С. Цветковой и М.М. Добкина, восстановление психических функций при очаговом поражении головного мозга частично может происходить спонтанно, но считается, что когнитивная реабилитация ускоряет это восстановление и помогает больному адаптироваться к новым условиям жизни и при сохранившемся когнитивном дефиците [18].

В отношении пациентов, перенесших ЧМТ, проведено немало исследований, направленных на изучение влияния некоторых препаратов на восстановление посттравматических КН. В частности, проведено сравнительное исследование эффективности мемантина в лечении посттравматических КН в периоде последствий ЧМТ, где было выявлено достоверное улучшение мышления, памяти, оптико-пространственных функций. Однако эти улучшения, по данным М.М. Одинак и соавт. [12], начинались с 12-й недели приема. В.В. Захаровым и Е.А. Дроздовой [5] было изучено влияние мемантина у пациентов, перенесших ушиб головного мозга средней степени тяжести. Выявлено, что применение мемантина значительно ускоряет восстановление когнитивных функций у пациентов с ушибом средней степени в сравнении со стандартной терапией. При повторном тестировании после приема препарата в подостром периоде ЧМТ показатели слухоречевой и зрительной памяти, оптико-пространственного гнозиса, внимания не отличались от средних значений соответствующего возраста, при этом показатели беглости речи оставались значительно более низкими. Было установлено, что восстановление посттравматических когнитивных функций проходит медленно и не достигает нужной степени в течение первых 3 мес после травмы.

В связи с вышеизложенным нельзя отрицать влияние на восстановление когнитивных функций именно когнитивного тренинга, поскольку значимые результаты отмечались уже после первого курса реабилитации, проводимого в течение 10 дней. Кроме того, при использовании оригинального метода отмечалось улучшение вербально-опосредованных функций, в частности, речевой активности, чего не происходило при использовании медикаментозной терапии.

Таким образом, отмечена эффективность метода в комплексном восстановительном лечении КН посттравматического генеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Криштафор АА, Усенко ЛВ, Йовенко ИА и др. Когнитивные нарушения в остром периоде боевой травмы в сравнении с сочетанной травмой мирного времени. *Медицина неотложных состояний*. 2017;6(85):84-9. [Krishtafor AA, Usenko LV, Yovenko IA, et al. Cognitive impairment in the acute period of combat trauma in comparison with the combined trauma of peacetime. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017;6(85):84-9. (In Russ.)].
2. Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*. 2004 Dec;17(6):719-23. doi: 10.1097/00019052-200412000-00012
3. Himanen L, Portin R, Isoniemi H, et al. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):187-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000194264.60150.d3
4. Till C, Colella B, Verwegen J, et al. Postrecovery cognitive decline in adults with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Dec;89(12 Suppl):S25-34. doi: 10.1016/j.apmr.2008.07.004
5. Захаров ВВ, Дроздова ЕА. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2462
- [Zakharov VV, Drozdova EA. Cognitive impairments in patients with brain injury. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2462 (In Russ.)].
6. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, et al. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):464-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.633586. Epub 2011 Dec 8.

7. Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, et al. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004 Jul;61(7):1104-7. doi: 10.1001/archneur.61.7.1104
8. Richardson HE, Glass JN. A comparison of scoring protocols on the clock drawing test in relation to ease of use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):169-73. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50024.x
9. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. Москва: Академический проект; 2000. 504 с. [Luriya AR. *Vysshnye korykovyye funktsii cheloveka i ikh narusheniye pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions of a person and their violation in local brain lesions]. Moscow: Akademicheskii proyekt; 2000. 504 p. (In Russ.)].
10. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
11. Лурия АР. Основы нейропсихологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению и специальностям психологии. 2-е изд. Москва: Academia; 2002. 380 с. [Luriya AR. *Osnovy neyropsikhologii: Uchebnoye posobiye dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy, obuchayushchysya po napravleniyu i spetsial'nostyam psikhologii*. 2-е изд. Москва: Academia; 2002. 380 с. (In Russ.)].
12. Одинак ММ, Литвиненко ИВ, Емелин АЮ. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических КР. *Неврологический журнал*. 2005;(6):32-8. [Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU. An open-label comparative study aimed at evaluation of the effectiveness of memantine administered in the course of treatment of post-traumatic cognitive impairment. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2005;(6):32-8 (In Russ.)].
13. Зубрицкая ЕМ, Можейко ЕЮ, Прокопенко СВ и др. Коррекция когнитивных нарушений с использованием тренирующего воздействия на речевые домены мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2):77-84. [Zubritskaya YeM, Mozheyko YeYu, Prokopenko SV, et al. Correction of cognitive disturbances by using the experimental impact on the speech brain domains. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2018;(2):77-84 (In Russ.)].
14. Прокопенко СВ, Можейко ЕЮ, Петрова ММ и др. Реабилитация когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии: Монография. Красноярск: Изд-во КрасГМУ; 2017. 147 с. [Prokopenko SV, Mozheyko YeYu, Petrova MM, et al. *Reabilitatsiya kognitivnykh narusheniy pri tserebrovaskulyarnoy patologii: Monografiya*. Krasnoyarsk: Izd-vo KrasGMU; 2017. 147 p. (In Russ.)].
15. Прокопенко СВ, Безденежных АФ, Можейко ЕЮ, Зубрицкая ЕМ. Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;(8):32-6. [Prokopenko SV, Bezdenezhnykh AF, Mozheyko YeYu, Zubritskaya YeM. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;(8):32-6 (In Russ.)].
16. Dobkin BH. The clinical science of neurologic rehabilitation. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2003. 599 p.
17. Robertson I. The Neural Basis for a Theory of Cognitive Rehabilitation In: Halligan PW, Wade DT, editors. *The Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*. Oxford; 2005. P. 281-92.
18. Цветкова ЛС. Восстановление ВПФ (после поражения головного мозга). Москва: Академический проект; 2004. 383 с. [Tsvetkova LS. *Vosstanovleniye VPF (posle porazheniya golovnogho mozga)* [Recovery of HMF (after brain damage)]. Moscow: Akademicheskii proyekt; 2004. 383 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.11.2019/30.09.2020/5.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Зубрицкая Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-7407-8837>
Прокопенко С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>
Можейко Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9412-1529>
Гуревич В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1565-1020>

Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев)

Дороженок И.Ю.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 внесла дополнительные сложности в дифференциально-диагностическую оценку состояния пациентов с расстройствами аффективного и невротического регистров. В таких условиях значительный интерес представляют работы, посвященные описанию и анализу конкретных клинических случаев. Представлены три клинических случая соматизированных психических расстройств, манифестировавших в условиях пандемии COVID-19, с описанием анамнеза, соматического и психического статуса, психопатологической квалификацией состояния, обоснованием схемы терапии. На первый план в клинической картине выступают не имеющие соматического обоснования кожный зуд, дизурия и гипервентиляция. Данные соматические симптомы, формирующиеся в структуре психических расстройств аффективного и невротического регистров, существенно затрудняют диагностику и оказание специализированной помощи, а также усложняют маршрутизацию пациентов. Комплексный психосоматический подход к клинической оценке психопатологических расстройств, частично реализующихся в дерматологической, урологической и пульмонологической сферах, способствует их адекватной диагностике и эффективной терапии.

Ключевые слова: психосоматика; COVID-19; соматизированные расстройства; кожный зуд; дизурия; гипервентиляция; стресс; депрессия; тревога; нозогенная реакция; обсессии; фобии; антидепрессанты; флувоксамин.

Контакты: Игорь Юрьевич Дороженок; idoro@bk.ru

Для ссылки: Дороженок ИЮ. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):137–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143

Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases)

Dorozhenok I.Yu.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The COVID-19 coronavirus pandemic has added additional difficulties to the differential diagnostic evaluation of the status of patients with disorders of affective and neurotic registers. In such conditions, the works describing and analyzing specific clinical cases are of considerable interest. The paper describes three clinical cases of somatization mental disorders manifesting themselves during the COVID-19 pandemic, with an account of their history, somatic and mental status, psychopathological classification of the condition, and a rationale for the therapy regimen.

Itching, dysuria, and hyperventilation without a somatic basis come to the fore in the clinical picture. These somatic symptoms developing in the pattern of mental disorders of the affective and neurotic registers substantially make the diagnosis, specialized care provision, and medical routing of patients difficult. An integrated psychosomatic approach to clinically evaluating psychopathological disorders that are partially realized in dermatological, urological, and pulmonological spheres, contributes to their adequate diagnosis and effective therapy.

Keywords: psychosomatics; COVID-19; somatization disorders; skin itch; dysuria; hyperventilation; stress; depression; anxiety; nosogenic reaction; obsessions; phobias; antidepressants; fluvoxamine.

Contact: Igor Yuryevich Dorozhenok; idoro@bk.ru

For reference: Dorozhenok IYu. Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):137–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 внесла дополнительные сложности в дифференциально-диагностическую оценку состояния пациентов с расстройствами аффективного и невротического регистров. В таких условиях значительный интерес представляют работы, посвященные описанию и анализу конкретных клинических случаев.

При обследовании взрослого населения Великобритании выявлена прямая корреляция между специфической тревогой по поводу COVID-19 и соматическими симптомами, а также установлено, что новая коронавирусная инфекция обладает мощным ноогенным воздействием и вносит уникальный вклад в соматизацию невротических расстройств [1]. Среди наиболее часто наблюдаемых кожных проявлений у пациентов с COVID-19 фигурирует зуд, который не имеет соматических либо ятрогенных причин и может быть психосоматическим расстройством [2]. Имеются также указания на психосоматическую природу дизурии у пациентов с коронавирусом [3].

Приводим три клинических наблюдения.

Кожный зуд в рамках соматизированной рекуррентной депрессии, развившейся на фоне коронавирусной пневмонии

Пациентка Б., 58 лет. Медсестра. Замужем, двое детей. Семейный анамнез: тетка по линии матери страдает депрессиями, трижды лечилась в психиатрической больнице. Пациентка родилась в Белгороде, в срок, от нормально протекавших беременностей и родов. Росла активным ребенком. В школе нравилось получать похвалу и внимание окружающих, при этом робела и терялась в незнакомом обществе и в неожиданных ситуациях. В 17 лет поступила в медицинское училище. Училась увлеченно. Активно участвовала в общественной жизни, занималась волейболом. В 18 лет вышла замуж, в 19 — родила сына. Беременность и роды без осложнений. Через год, на фоне многочисленных конфликтов с участием свекрови, подала на развод. После развода долгое время испытывала обиду, жалея себя, запрещала мужу и его семье видеться с ребенком.

В 23 года второй раз вышла замуж, в 24 — родила второго ребенка. Беременность протекала с токсикозом в I триместре. Роды раньше срока. После родов впервые стойко снизилось настроение, стала подавленной и раздражительной, с трудом находила силы на уход за ребенком, пропало грудное молоко. Беспокоили сильные головные боли. Нарушился сон — подолгу не засыпала, просыпалась раньше обычного, после чего больше не могла уснуть. Похудела за месяц на 6 кг. Состояние продолжалось около 4 мес. К психиатрам не обращалась. После декретного отпуска продолжала работать медсестрой в реанимации. В 49 лет наступила менопауза. Отмечала раздражительность, переменчивость настроения. В 50 лет без видимых причин снизилось настроение, появился зуд в области волосистой части головы, распространившийся на все тело. Самостоятельно начала лечить себя внутривенными инфузиями тиосульфата натрия и антигистаминных средств, без эффекта. Обратилась к специалистам разного профиля с целью выявить причину зуда. Состояние разрешилось самостоятельно через 5 мес.

В апреле 2020 г. (в 58 лет) стойко перенесла атипичную пневмонию коронавирусной этиологии без дыхательной

недостаточности: среднетяжелое течение, ПЦР-тест положительный, изменения при компьютерной томографии (КТ) легких соответствуют степени КТ-1. Добросовестно выполняла все лечебные рекомендации. Быстро вернулась к работе. Однако сразу после выписки из стационара вновь снизилось настроение, появились слабость, подавленность, выраженный зуд кожных покровов. Нарушился сон: нормально засыпая, просыпалась через 1,5–2 ч и больше не могла уснуть, размышляла о безнадежности своего положения, неизлечимости неизвестной болезни. Снизилась концентрация внимания, ухудшилась память. Приняла решение уйти на пенсию, опасаясь по невнимательности допустить серьезную ошибку и навредить пациенту, работая в реанимации.

В августе 2020 г., для исключения соматогенной обусловленности зуда, обследовалась в гепатологическом отделении Клинического центра Сеченовского Университета. Заключение гепатолога: жировой гепатоз. Биохимические показатели крови, включая общий, прямой и непрямой билирубин, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, — в пределах нормы. Там же впервые была консультирована психотерапевтом. На фоне терапии (алимемазин 10 мг/сут, феназепам 1 мг/сут, сертралин 50 мг/сут) в сочетании с психотерапией в течение 1 мес не удалось добиться улучшения состояния.

В сентябре 2020 г., продолжив диагностический поиск, госпитализировалась в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, где, вследствие отсутствия дерматологической патологии, сразу была направлена на консультацию к психиатру. Заключение дерматолога: кожный зуд неясной этиологии.

Психический статус: выглядит соответственно возрасту. Нормостенического телосложения. Волосы аккуратно причесаны. Одеты броско, в молодежный спортивный костюм и яркую футболку. Охотно вступает в беседу, на вопросы отвечает развернуто. Пытается вызвать сочувствие. При расказе о неблагоприятных периодах жизни и болезни с трудом сдерживает слезы.

Активно высказывает жалобы на изнурительный зуд, который возникает приступообразно в вечернее время на пике подавленности и тревоги. Со смущением признает, что «чешется все и везде, снаружи и внутри». Зуд может как локализоваться в отдельной области тела, включая гениталии и труднодоступные для расчесов участки, так и приобретать генерализованный характер. Отмечает подавленность, сниженное настроение, которое незначительно улучшается в периоды отсутствия зуда, нарушение засыпания и ранее пробуждение, слабость. Думает о безнадежности ситуации, неизлечимости неизвестного заболевания, проявляющегося зудом. В моменты наиболее плохого самочувствия рассуждает об уходе из жизни как об избавлении от мучений. При этом не строит конкретного плана действий, суицидальные попытки отрицает. В утренние часы чувствует себя несколько лучше, чем вечером. Аппетит снижен. Похудела за месяц на 2 кг. Рассуждая о возможной психосоматической природе своего заболевания, удивляется, что сама не додумалась до этого раньше. Настроена на лечение, «лишь бы помогло», надеется на выздоровление и возвращение к полноценной жизни с семьей.

На фоне терапии в течение 1,5 мес [флувоксамин (Рокона®) 100–100–100 мг с быстрой титрацией стартовой дозы

от 50 мг/сут; кветиапин 25–25–100 мг] состояние значительно улучшилось: полностью редуцировались зуд и ассоциированные с ним ипохондрические переживания, выровнялось настроение, наладился сон, нормализовался аппетит. Активно строит планы на будущее. Обязуется строго соблюдать рекомендации по дальнейшему лечению.

В приведенном клиническом наблюдении состояние характеризуется соматизированной депрессией эндогенного круга у гистрионной личности с тревожной акцентуацией. В пользу эндогенной природы депрессии свидетельствуют: нарушение циркадианных суточных ритмов, стойкая инсомния, выраженная подавленность, ангедония, депрессивный содержательный комплекс с идеями несостоятельности, бесперспективности, безнадежности, суицидальными тенденциями, сопряженными с выраженностью соматизированной симптоматики – кожным зудом, достигающим уровня овладевающих ощущений (в отличие от невротических эксфолиаций, не сопровождающихся аутодеструкцией кожных покровов).

Стереотип развития депрессии подчиняется закономерностям течения фазного монополярного аффективного заболевания: депрессивный эпизод с явлениями соматопсихической гиперестезии на фоне второй беременности с токсикозом (23 года), аутохтонно манифестировавший соматизированный эпизод с кожным зудом в период инволюции (53 года) и, наконец, развившийся на фоне коронавирусной пневмонии текущий эпизод соматизированной депрессии. Необходимо также обратить внимание на наследственный анамнез: тетка больной по линии матери страдает депрессиями.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «F33.11. Рекуррентное депрессивное расстройство. Депрессивный эпизод умеренной тяжести с соматическими симптомами».

Выбор флувоксамина в качестве базового антидепрессанта в максимальной суточной дозировке, соответствующей тяжести депрессии, обусловлен профилем его психофармакологической активности: выраженное антидепрессивное действие в сочетании с мощным анксиолитическим и антиобсессивным эффектами, нормализация циркадианных ритмов, а также определенное воздействие на соматоформную симптоматику. Учитывая нозологическую природу, особенности динамики и клинической картины рекуррентной депрессии, в данном клиническом случае, по завершении купирующей терапии, показаны курсы поддерживающей (флувоксамин 100/50–0–100/50 мг в течение 6 мес) и профилактической (флувоксамин 50/0–0–50 мг в течение 2–5 лет) терапии. Как свидетельствует клинический опыт, подобная тактика, при отвержении лечению, оказывается наиболее эффективна даже при тяжелых рекуррентных депрессиях с психотическими чертами.

Случай пациентки-медсестры дополняет когорту исследований, в которых рассматриваются кожные проявления, ассоциированные с коронавирусной инфекцией [4–6], а также ее стрессогенное воздействие на медицинских работников, реализующееся функциональными соматическими симптомами [7, 8]. Основными отличиями являются: отсутствие собственно коронафобии и социальной стигматизации; формирование кожного зуда не в рамках обусловлен-

ного COVID-19 соматоформного расстройства либо экзакербации дерматоза, но в структуре аффективного заболевания, что, в свою очередь, соотносится с данными о корреляции высоких скрининговых показателей депрессии у лиц женского пола, перенесших COVID-19, с психическими расстройствами [9].

Дизурия в рамках соматизированной нозогенной депрессии, спровоцированной COVID-19

Пациентка X., 30 лет. Учитель в школе. Анамнез: наследственность неотягощена, родилась от нормально протекавших беременности и родов. В школе училась хорошо, старательно и ответственно выполняла домашние задания. Была робкой, стеснялась первой вступать в разговор из-за опасения не понравиться сверстникам. Менархе в 12 лет. Месячные болезненные, обильные, цикл установился не сразу, эпизодически стала отмечать сердцебиения, головокружения, особенно после резкой перемены положения тела, а также при физических нагрузках и волнении. Темнело в глазах при ответах у доски. На фоне переутомления часто возникали головные боли. Была обследована у невролога, поставлен диагноз «вегетососудистая дистония», даны рекомендации по общеукрепляющему режиму. Поступила в педагогический университет на бюджетную форму обучения. Учеба нравилась, старалась полноценно готовиться к занятиям. На экзаменах испытывала тревогу, потливость, пароксизмально возникающие сердцебиения, головокружения, повышенную утомляемость, которые проходили после завершения сессии. По окончании университета работала учителем русского языка и литературы, на предложение стать классным руководителем ответила отказом, поскольку опасалась оказаться недостаточно компетентной. В 23 года вышла замуж. После рождения ребенка несколько недель испытывала опасения, что с ним может случиться какое-нибудь несчастие, часто подходила и проверяла наличие дыхания во время сна.

В 18 лет, вскоре после первого сексуального контакта и переохлаждения, ощутила дискомфорт в области малого таза, участилась необходимость мочеиспускания, однако порции мочи по объему были значительно меньше, чем обычно. В конце мочеиспускания испытывала режущую боль, острую тревогу за здоровье, страх венерического заболевания. Обратилась к урологу в поликлинику, где был диагностирован острый цистит и назначена антибактериальная терапия с положительным эффектом. По мере улучшения соматического состояния редуцировались тревожные опасения.

На втором курсе (в 19 лет), вскоре после того как сдала экзамен на «тройку», отметила появление учащенных позывов к мочеиспусканию. Была тревожна, опасалась серьезного урологического заболевания. Плохо засыпала. Обратилась к урологу. По результатам обследования признаков органического и инфекционного поражения мочевыводящих путей не было обнаружено. Была рекомендована консультация психотерапевта, на что не решилась. Состояние нормализовалось самостоятельно через 1,5 нед. Сходное состояние в течение 2 нед перенесла в 23 года после тяжелого расставания с молодым человеком, когда обращение к урологу и обследование вновь не привело к постановке диагноза и назначению лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции испытывала страх заразиться, выходила на улицу лишь по необходимости, строго соблюдала все правила эпидемиологической безопасности. Следила за статистикой заболеваемости и смертности от COVID-19 в средствах массовой информации. В конце мая 2020 г. почувствовала недомогание, слабость и головную боль, повышение температуры тела до 38,5 °С. На следующий день присоединились кашель и потеря обоняния. При осмотре терапевтом из поликлиники на дому в легких хрипов не выявлено. Назначены симптоматическая терапия и режим самоизоляции. ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки дал положительный результат. Ощущала растерянность, тревогу о здоровье, страх смерти. В тот же день отметила снижение настроения и появление учащенных позывов к мочеиспусканию, нарушился сон с частыми пробуждениями. Через 3 нед, на фоне амбулаторной терапии в режиме самоизоляции и динамического наблюдения терапевта с диагнозом «легкая форма новой коронавирусной инфекции», общее состояние улучшилось, кашель и лихорадка прошли, симптомов пневмонии и дыхательной недостаточности не выявлялось, однако сохранялись учащенные позывы к мочеиспусканию и дискомфорт в области малого таза. Настроение оставалось сниженным. Опасалась, что вирус мог повредить мочевой пузырь или почки. Обратилась за помощью в клинику урологии Сеченовского Университета. После исключения урологической патологии была направлена на консультацию к психиатру.

Заключение уролога: у пациентки, по данным лабораторных и инструментальных методов исследования, данных, свидетельствующих о наличии патологии мочевыводящей системы, не получено. Пациентка была консультирована урологом в 2008 г., проведена терапия острого цистита с положительным эффектом. В дальнейшем дизурические проявления имели психогенный характер. Рекомендуется наблюдение психиатром/психотерапевтом и урологом.

Психический статус: внешний вид соответствует возрасту, внешне опрятна. Напряжена, лицо тревожное, «близко слезы». Жалуется на сниженное настроение: «Вся радость куда-то пропала после того, как узнала, что болею коронавирусом». Предъявляет жалобы на учащенное мочеиспускание с императивными позывами, дискомфорт в области малого таза и болезненные ощущения во время секса. Испытывает тревогу о здоровье, считает, что урологи могли пропустить серьезное повреждение мочевого пузыря, возникшее из-за нового, недостаточно изученного типа коронавируса. Опасается заразить близких. Жалуется на нарушения сна — подолгу не может уснуть из-за мрачных мыслей, что, возможно, неизлечимо больна, испытывает безысходность. Часто просыпается среди ночи с потребностью помочиться и страхом недержания мочи. Аппетит нормальный. Суицидальных мыслей не выявляет. Просит помощи.

На фоне амбулаторной терапии в течение 4 мес [флувоксамин (Рокон[®]) 50–0–50 мг с быстрой титрацией стартовой дозы от 25 мг/сут и постепенным снижением перед отменой препарата] состояние значительно улучшилось. В течение первого месяца лечения выровнялось настроение, редуцировались тревога с патологическими телесными ощущениями в области мочевого пузыря, плаксивость, мысли о бесперспективности, наладился сон. Восстановилась социальная активность в полном объеме. Налаживание полно-

ценного комплайенса для соблюдения режима поддерживающей терапии позволило избежать рецидива болезненной симптоматики.

В описаниях дизурии при новой коронавирусной инфекции преимущественно обсуждается роль COVID-19 в возникновении вирусного цистита [10], а также в развитии психотических нарушений вследствие токсической бактериурии [11], в отличие от которых в нашем случае дизурия развивается вне связи с инфекционным поражением мочеполового тракта. В то же время предпринимаются попытки двунаправленного психобиологического обоснования спровоцированных коронавирусной инфекцией тревожно-депрессивных расстройств у женщин [12].

Состояние пациентки X. определяется нозогенной тревожно-ипохондрической депрессивной реакцией с соматизированной дизурической симптоматикой, спровоцированной фактом заражения COVID-19, у избегающей личности (мнительность, стеснительность, конформизм, неуверенность в собственных силах, страх несоответствия ожиданиям окружающих, гиперчувствительность к внешней оценке, социальная ригидность) с невропатической соматоперцептивной акцентуацией (гиперсенситивность в сфере телесной перцепции, неполноценность вегетативных функций, гипостения). В статусе обращают на себя внимание гипотимия с тревожными опасениями, чувством безнадежности, высокой субъективной значимостью переживания телесного неблагополучия, обусловленного нозогенным влиянием коронавирусной инфекции. Ведущую роль в формировании нозогении сыграл фактор витальной угрозы, с которой ассоциируется семантика диагноза COVID-19. Доминирующие представления об опасности заболевания с поражением мочевыделительной системы выступают наряду с соматопсихической гиперестезией. В анамнезе отмечаются тревожно-фобические реакции с сомато-вегетативными и органо-невротическими проявлениями, возникающие в патогенной ситуации (послеродовой период, экзамены, расставание с партнером, острый цистит), симптомы которых зафиксировались в виде клишированной соматизированной симптоматики.

Диагноз по МКБ-10: «F43.8. Расстройство адаптации. Нозогенная депрессивная реакция».

Выбор флувоксамина из широкого круга антидепрессантов обусловлен высоким профилем безопасности и переносимости, о чем свидетельствует опыт его использования в терапии психосоматических состояний; спектром клинического активности препарата с выраженным терапевтическим воздействием на тревожно-депрессивную и соматизированную симптоматику, а также новыми данными об оптимизации общего терапевтического воздействия на организм пациента с коронавирусной инфекцией за счет стимуляции σ_1 - (сигма1-) рецепторов [13]. На фоне терапии флувоксамином регистрировалась полная редукция гипотимических и соматизированных (дизурических) симптомов нозогенной депрессии. Однако, в отличие от неосложненных соматизированными проявлениями нозогений с симультанной динамикой психопатологических проявлений и соматического заболевания, а также учитывая наличие в анамнезе тревожно-фобических реакций с клишированной дизурической симптома-

тикой, в данном случае было рекомендовано продолжить терапию флувоксамином до 4 мес.

Гипервентиляция в структуре обсессивно-компульсивного расстройства на фоне пандемии COVID-19

Пациент Н., 43 лет, женат, двое детей. Старший менеджер в крупной фармацевтической компании. Семейный анамнез: мать, 64 лет, заведующая отделом продуктового магазина. Любит порядок. Отличается чертами мнительности: тревожится из-за малейших неприятностей на работе, накручивая себя по поводу того, что может из этого выйти, к каким последствиям приведет. Уходя из дома, по несколько раз проверяет, заперта ли дверь, выключено ли электричество, закрыты ли краны с водой.

Пациент родился в Москве. В детстве боялся темноты, спал при свете. Рос послушным, рассудительным, в комнате поддерживал строгий порядок, тяжело переносил неожиданные известия, ситуации с непредсказуемым развитием событий. Стремился вести себя в соответствии с общепринятыми нормами, «как положено в приличном обществе». Занимался плаванием в бассейне. Окончил с отличием школу и Сеченовский Университет, но врачом не работал, сразу ушел в фармацевтическую компанию, где сделал карьеру. Жену выбирал из интеллигентной семьи, по совету матери. Семейная жизнь сложилась удачно.

С детства отмечались навязчивые ритуальные действия с целью поддержания «общего порядка и равновесия». Определенным образом складывал предметы, проводил свободное время по четкому ритуалу, структурирующему время и занятия. Предпочитал только рекомендованные авторитетными людьми «развивающие» книги и фильмы, посещал музеи, театры, оперу (которую не любил, но стоически терпел). С повышенным вниманием относился к своему здоровью. Бегал по утрам.

При малейшем недомогании проходил комплексное обследование, находил у себя симптомы различных смертельно опасных болезней, несколько раз переписывал завещание. Так, отдыхая в Испании, на фоне легкой диспепсии после перелета и обильного ужина с алкоголем не спал всю ночь, подозревая у себя тяжелую «тропическую инфекцию», чему способствовали тянущие боли в эпигастрии с иррадиацией в область средостения. Двое суток не выходил из номера, принимал массу различных лекарств, включая антибиотики, пока жена не вызвала врача, который, адекватно оценив состояние пациента, в непринужденной манере успокоил его и рекомендовал активный отдых на море.

В марте 2020 г., на волне пандемии, стал подозревать у себя наличие нового вируса, появились эпизодически одышка, кашель, сердцебиение, нарушился сон. Многократно тестировался, делал КТ, включил в привычные ритуалы измерение пульса и дыхания. Обратился к психиатру по рекомендации известного профессора-пульмонолога, у которого проходил очередное обследование легких.

Психическое состояние: одет элегантно, опрятен, вежлив. Встрепан, напряжен. Речь с излишней детализацией, некоторой вязкостью. Жалуется на эпизодический сухой кашель, затруднения вдоха, мигрирующие дискомфортные ощущения в области грудной клетки на фоне навязчивого страха вирусной инфекции, несмотря на заключение интенсионистов об отсутствии патологии, многочисленные от-

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):137–143

рицательные результаты тестов, анализов и КТ, а также отсутствие контактов с зараженными. Осознавая беспочвенность подобных мыслей и опасений, критично анализирует свои «коронавирусные обсессии», но не может от них избавиться.

Взяв длительный отпуск за свой счет, перевез семью в арендованный загородный коттедж (тем самым существенно урезав семейный бюджет), где наладил строгий карантинный режим. Несколько раз в сутки измеряет температуру, частоту пульса и дыхания, занося данные в таблицу в ноутбук. Расставив по комнатам баночки с кофе, жасминовым чаем и прочими пахучими субстанциями, совершает дежурные обходы, проверяя, не пропало ли обоняние.

По вечерам многократно мысленно прокручивает неблагоприятные сценарии развития ситуации, что мешает быстро уснуть. Планирует по приезду в Москву внести очередные поправки в завещание, переписав часть имущества на младшую дочь. При этом отвлекается от навязчивых мыслей о коронавирусе и патологических ощущений в органах дыхания во время интенсивной работы, которую еще в отпуске наладил в онлайн-режиме, занятий спортом и прогулок с детьми на велосипедах. Фон настроения ровный, аппетит и либидо в норме, суицидальных тенденций не выявляет.

Получал амбулаторное лечение: флувоксамин (Рокона®) 100 мг 2 раза в сутки, рациональная психотерапия. На фоне амбулаторной терапии в течение 6 мес с постепенной титрацией стартовой дозы флувоксамина от 50 мг/сут до эффективной (200 мг/сут в данном клиническом случае) состояние значительно улучшилось. В первый месяц лечения полностью купировались соматовегетативные симптомы дыхательной сферы, затем постепенно существенно редуцировались навязчивый страх коронавируса и ритуальные действия. В последующие 4 мес сохранялся тревожный дискомфорт с некоторым оживлением навязчивых мыслей в определенных ситуациях: поездки на общественном транспорте, посещение магазинов и других многолюдных мест, сообщения о лавинообразном росте эпидемии в различных регионах планеты, ОРВИ у членов семьи. Вел активный образ жизни, занимался спортом. Успешно справлялся с работой, преимущественно в онлайн-режиме. Съездил летом с семьей на море в Калининградскую область.

В сходных клинических наблюдениях невротических пациентов с соматизированными симптомами подчеркивается важность дифференциальной диагностики для снижения непрофильной нагрузки на систему здравоохранения в период пандемии [14]. В китайской популяции в условиях пандемии регистрируется высокая распространенность соматизированных симптомов (одышка, головокружения, миалгии, астения), имитирующих проявления коронавирусной инфекции, у не болевших лиц мужского пола с тревожной конституцией [15]. Повышенная бдительность в отношении нарушений дыхания, наряду с респираторными симптомами, выявляется в рамках расстройств тревожного круга (панического, посттравматического стрессового, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного) как у пациентов, перенесших COVID-19, так и у не болевших лиц [16].

Статус пациента Н. определяется обсессивно-фобическим синдромом с явлениями гипервентиляции у анан-

кастной личности. Содержанием обсессивного комплекса является навязчивый страх коронавирусной инфекции (нозофобия), выступающий в сопровождении выраженных вегетативных симптомов гипервентиляции и предохранительных ритуальных действий, включая избегающее поведение.

Навязчивости представляют собой определяющие клиническую картину самостоятельные психопатологические феномены, гомомные ананкастному личностному складу пациента, с наследственным предрасположением по линии матери. У пациента сохраняются критическое отношение к болезненным проявлениям и стремление им противостоять. Частичные нарушения социального функционирования обусловлены персистированием собственно обсессивно-фобических расстройств и не связаны с изменениями в интеллектуальной, волевой и эмоциональной сферах.

Диагноз по МКБ-10: «F42.8. Обсессивно-компульсивное расстройство».

Флувоксамин в мировой практике традиционно считается препаратом выбора при терапии обсессивно-компульсивного расстройства, что обусловлено его мощными антиобсессивным и антифобическим эффектами, в сравнении с другими серотонинергическими антидепрессантами,

а также хорошей переносимостью и высокой безопасностью в условиях длительной амбулаторной терапии. Общий курс лечения предполагается проводить около года с постепенным снижением «рабочей» суточной дозировки на завершающем этапе. В данном наблюдении эффективной оказалась монотерапия флувоксамином, хотя для повышения эффективности терапии навязчивостей (в более тяжелых и резистентных случаях) нередко используются комбинации селективного ингибитора обратного захвата серотонина с малыми (сульпирид, тиаприд) либо атипичными антипсихотиками.

Заключение

В рассмотренных случаях соматизированные проявления (кожный зуд, дизурия, гипервентиляция) выступают в качестве «соматического фасада», за которым скрываются аффективные, нозогенные и невротические расстройства в условиях пандемии коронавирусной инфекции как мощного триггерного и стрессогенного фактора. Комплексный психосоматический подход к клинической оценке психопатологических расстройств, частично реализующихся в дерматологической, урологической и пульмонологической сферах, способствует их адекватной диагностике и эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shevlin M, Nolan E, Owczarek M, et al. COVID-19-related anxiety predicts somatic symptoms in the UK population. *Br J Health Psychol*. 2020 Nov;25(4):875-82. doi: 10.1111/bjhp.12430. Epub 2020 May 27.
2. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, et al. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020 Jun 24:e13896. doi: 10.1111/dth.13896. Epub ahead of print.
3. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020 Oct;78(4):624-8. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.013. Epub 2020 May 19.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30.
6. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, et al. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13632. doi: 10.1111/dth.13632. Epub 2020 Jun 2.
7. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:559-65. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.049. Epub 2020 Apr 21.
8. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3):e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
9. Ezdin S, Bayrak Ezdin S. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020 Aug;66(5):504-11. doi: 10.1177/0020764020927051. Epub 2020 May 8.
10. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12.
11. Reyes R, Bono G, Finucane T. «Urinary Tract Infection» in the Era of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Jun 17;10.1111/jgs.16685. doi: 10.1111/jgs.16685. Online ahead of print.
12. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
13. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients with Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 12. doi: 10.1001/jama.2020.22760. Epub ahead of print.
14. Colizzi M, Bortoletto R, Silvestri M, et al. Medically unexplained symptoms in the times of COVID-19 pandemic: A case-report. *Brain Behav Immun Health*. 2020 May;5:100073. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100073. Epub 2020 Apr 19.
15. Shangguan F, Quan X, Qian W, et al. Prevalence and correlates of somatization in anxious individuals in a Chinese online crisis intervention during COVID-19 epidemic. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:436-42. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.035. Epub 2020 Aug 23.
16. Javelot H, Weiner L. Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic. *Encephale*. 2020 Jun;46(3S):93-8. doi: 10.1016/j.encep.2020.05.010. Epub 2020 May 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.09.2020/12.11.2020/15.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «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. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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 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.

Дороженок И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1613-2510>

Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай

Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н., Столярова А.Е.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Атипичная депрессия (АтД) противопоставляется классической эндогенной меланхолической депрессии и характеризуется наличием несвойственных ей нарушений, однако перечень последних варьирует от отдельных симптомов (повышенный аппетит, прибавка массы тела, сонливость, слабость, тревога) и их сочетаний до сопутствующих депрессии синдромов (тревожно-фобический, обсессивно-компульсивный, панические атаки, дереализационно-деперсонализационный, ипохондрический). АтД, в соответствии с диагностическими критериями DSM-5, представляет собой симптомокомплекс, включающий реактивность настроения и как минимум два из следующих симптомов: гиперфагия, гиперсомния, свинцовый паралич, личностная сенситивность. АтД описана в рамках различных расстройств: рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства, дистимии, циклотимии, психогенной депрессии.

Представлено клиническое наблюдение атипичного депрессивного синдрома в рамках биполярного аффективного расстройства 2-го типа у пациента 51 года. В части депрессивных эпизодов АтД сочеталась с герпетиформным дерматитом Дюринга, в других случаях — сопровождалась различными соматическими жалобами. Последний эпизод АтД возник на фоне пандемии COVID-19 и включал выраженные реактивные тревожно-фобические расстройства. Проведен подробный клинико-психопатологический анализ анамнестических данных, психического состояния и проводимой терапии, что наглядно отражает трудности дифференциальной диагностики АтД и назначения адекватного лечения.

Ключевые слова: атипичная депрессия; биполярное аффективное расстройство; реактивность настроения; гиперсомния; гиперфагия; свинцовый паралич; дерматит Дюринга; COVID-19; антидепрессанты.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Вербицкая МС, Тювина НА, Кренкель ГЛ и др. Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(6):144–150. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-144-150

Atypical depression in bipolar affective disorder: a clinical case study
Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Krenkel G.L., Efremova E.N., Stolyarova A.E.
Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St, Build. 9, Moscow 119021, Russia

Atypical depression (AtD) is contrasted with classical endogenous melancholic depression and is characterized by the presence of its uncharacteristic abnormalities, but the list of the latter varies from individual symptoms (increased appetite, weight gain, drowsiness, weakness, and anxiety) and their concurrence to syndromes accompanying depression (anxiety-phobic, obsessive-compulsive, panic attacks, derealization-depersonalization, hypochondriacal syndrome). In accordance with the DSM-5 diagnostic criteria, AtD is a symptom complex that includes mood reactivity and at least two of the following symptoms: hyperphagia, hypersomnia, lead-palsy, and personality sensitivity. AtD has been described within a variety of disorders: recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder, dysthymia, cyclothymia, and psychogenic depression. The paper describes a clinical case of atypical depressive syndrome within the framework of type 2 bipolar disorder in a 51-year-old patient. AtD was concurrent with dermatitis herpetiformis (Dühring's disease) in some depressive episodes; it was accompanied by various somatic complaints in other cases. The latest episode of AtD occurred during the COVID-19 pandemic and included obvious reactive anxiety-phobic disorders. A detailed clinical and psychopathological analysis of history data, mental state, and ongoing therapy was carried out, which clearly reflects difficulties in the differential diagnosis of AtD and the use of adequate treatment.

Key words: atypical depression; bipolar affective disorder; mood reactivity; hypersomnia; hyperphagia; lead-palsy; Dühring's dermatitis; Covid-19; antidepressants.

Contact: Nina Arkadyevna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Verbitskaya MS, Tyuvina NA, Krenkel GL, et al. Atypical depression in bipolar affective disorder: a clinical case study. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):144–150. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-144-150

Атипичная депрессия (АтД) рассматривается как противопоставление классической эндогенной меланхолической депрессии и характеризуется наличием нехарактерных для нее нарушений, перечень которых варьирует от отдельных симптомов (повышенный аппетит и увеличение массы тела, сонливость, слабость, тревога) и их сочетаний до сопутствующих депрессии расстройств в виде тревожно-фобической, обсессивно-компульсивной, ипохондрической, дереализационно-деперсонализационной симптоматики, различных алгий и соматовегетативных проявлений [1]. Согласно критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5), облигатным диагностическим признаком АтД является реактивность настроения. В качестве дополнительных критериев необходимо наличие как минимум двух факультативных симптомов из числа следующих: повышенный аппетит (гиперфагия) и/или увеличение массы тела, гиперсомния, выраженная усталость, слабость, сопровождающаяся тяжестью в руках и ногах («свинцовый паралич»), и повышенная чувствительность к происходящим событиям и межличностному общению [2].

В отечественной психиатрии понятие атипичной депрессии не имеет четких диагностических критериев: к ней относят широкий круг депрессивных состояний, включающих апатическую, адинамическую, астеническую, анестетическую, тревожную, ипохондрическую, самоистязующую, истерическую депрессию [3–5].

АтД широко распространена в рамках таких нозологий, как биполярное аффективное расстройство (БАР), циклотимия, рекуррентное депрессивное расстройство (РДР), дистимия, расстройства личности пограничного типа, а также психогенные заболевания [6].

Высокая распространенность в сочетании с размытостью диагностических критериев приводит к диагностическим и терапевтическим сложностям и диктует необходимость четкой клинической дифференцировки состояний, которые могут рассматриваться в качестве АтД [7, 8].

Приведенный ниже разбор клинического случая иллюстрирует психопатологические особенности АтД и трудности в подборе адекватной терапии.

Пациент А., 51 года. *Наследственность (со слов пациента): из родственников к психиатру никто не обращался. Мать по характеру добрая, мягкая, «тихая, незаметная». Отец всегда отличался «тяжелым характером», был упрямым, несговорчивым, требовательным. Младший брат (разница в возрасте 8 лет) по характеру жесткий, прямолинейный, бескомпромиссный.*

Родился от первой беременности, протекавшей с легким токсикозом, роды в срок без патологии. Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Ходил в детский сад. Был послушным, исполнительным, «воспитатели всегда хвалили». В школу пошел в 7 лет. Адаптировался легко. В начальной школе учился на 4 и 5, из предметов нравилась математика. По характеру был спокойным, застенчивым, ответственным, к лидерству не стремился. Много читал, любил рисовать, лепить фигурки из пластилина. В подростковом возрасте стал общаться со старшими ре-

бятами, много времени проводили на улице. Ухудшилась успеваемость. В 7-м классе (14 лет) в компании друзей, чтобы «быть как все, не отставать от старших», выпил полбутылки портвейна, потерял сознание, был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи. Несколько дней провел в больнице, уверен, что «была остановка сердца». После этого алкоголь не употреблял, «напрочь отбило желание». После 8-го класса ходил на подготовительные занятия при химическом техникуме, так как нравилась химия, но по настоянию матери поступил в другой техникум по специальности «слесарь механосборочных работ». В коллективе адаптировался легко, отношения со сверстниками были дружеские, учился хорошо, с интересом. С удовольствием ходил на практику на оборонный завод. Был исполнительным и ответственным.

В возрасте 16 лет, на втором году обучения в техникуме, появились высыпания на коже — «волдыри по всему телу, кожа слезала, присоединилась инфекция, очень было плохо». Обратился к врачу, был поставлен диагноз: «герпетический дерматит Дюринга тяжелого течения». В это время впервые снизилось настроение, чувствовал вялость, не хотелось ничего делать. Нарушился ночной сон, появилась дневная сонливость. Лечился по поводу дерматита стационарно на протяжении 3 мес, получал в том числе терапию преднизолоном. Вместе с исчезновением симптомов дерматита улучшилось настроение, нормализовался сон. Вернулся к прежнему уровню активности. Возобновил обучение в техникуме.

После окончания учебы работал по специальности на заводе. В коллективе отношения были хорошие, чувствовал, что его ценят. Встречался с девушкой с работы, на которой вскоре женился. От брака родилось двое детей. Отношения в семье были хорошие, конфликты возникали редко. Отработал на заводе несколько лет, после чего уволился. В дальнейшем занимался продажей ковров, радиодеталей. Много работал, чтобы обеспечить семью. Чувствовал себя хорошо, настроение было ровным.

В возрасте 30 лет случилось обострение дерматита, от которого непрерывно лечился в течение трех последующих лет различными средствами, в том числе дапсоном в условиях стационара с некоторым улучшением. Вновь нарушился ночной сон, днем был сонлив, снизилось настроение, стал бездеятельным, не работал, ничего не хотелось делать. Поправился за этот период на 20 кг, хотя гормональных препаратов не принимал. Постоянно думал о болезни, «почему это опять произошло», ничем не интересовался, ничто не приносило прежней радости, играл дома в компьютерные игры. Редко выходил из дома, так как «боялся, что с кожей станет хуже». Уехал жить на дачу, где в течение 3 мес произошла спонтанная редукция проявлений дерматита. Вместе с этим выровнялось настроение, нормализовались ночной сон и аппетит. Стал активным, «начал испытывать радость жизни», нашел новую работу, много времени проводил вне дома. Со слов больного, «тогда был расцвет всех начинаний, было много сил и энергии, казалось, что могу горы свернуть», все успевал, строил множество планов, во всем добивался успеха. Заводил немало знакомств, преимущественно с женщинами, в том числе и виртуальных. Поехал в другой город, чтобы встретиться с одной из таких знакомых, завел с ней отношения, однако через некоторое время рассказал об этом жене: «не хотел обманывать, было стыдно», после че-

го «отношения с женой были испорчены». Стал встречаться с замужней родственницей своей жены, вскоре оставил супругу и начал сожительствовать с этой женщиной, воспитывал племянницу как родную дочь.

Со своей первой женой официально не разводился, проживал с ней в будни (жена обеспечивала быт, при этом не общались, не разговаривали и старались не видеться, изредка были сексуальные контакты), выходные проводил на даче с новой семьей. Всех материально обеспечивал. Много работал, искал подработки: «требовалось много денег, чтобы всех детей поставить на ноги». Устроился к брату в фирму по интернет-продаже радиодеталей. С 33 до 44 лет один-два раза в год отмечались состояния повышенной активности длительностью около 2 мес, которые сменялись ровным настроением.

В возрасте 44 лет снова появились зудящие высыпания на коже лица. По собственной инициативе начал лечение противогрибковым препаратом дапсон (этот препарат помогал и ранее, когда проходил курс лечения в стационаре) в сочетании с преднизолоном, самостоятельно повысил дозировку, принимал схему дольше положенного. Кожные проявления исчезли, однако у больного появились онихомизис, частичная алопеция, онемение ладоней и стоп, неприятные ощущения типа «болезненных мурашек» в конечностях, пластинчатое тотальное шелушение кожи. Проконсультировался у дерматолога, тот указал больному на недопустимость самостоятельного лечения подобными препаратами и превышения дозировки, и препарат был отменен. По рекомендации врача начал соблюдать безглютеновую диету. Похудел на 10 кг, питался йогуртом, не чаще двух раз в день, постоянно испытывал чувство голода. Свое настроение в тот период характеризует как «нормальное», нарушений сна не было, был доволен своей активностью и тем, что удалось похудеть.

В возрасте 46 лет в условиях жары и значительной физической нагрузки впервые случился эпизод потери сознания, который больной называет «комой»: «потемнело в глазах, выступил холодный пот, появился звон в ушах, руки и ноги стали ватными», «когда пришел в себя — не мог пошевелиться», «был обездвижен» до приезда врачей скорой помощи, которые диагностировали гипогликемию (глюкоза — 1,8 ммоль/л). После внутривенного введения глюкозы больной почувствовал себя лучше. Госпитализирован не был. Подобные эпизоды повторялись еще дважды. Испугался, тщательно и многократно обследовался. Была рекомендована отмена безглютеновой диеты, никакой соматической патологии не обнаружено. В этот период также снизилось настроение, появилось постоянное чувство тревоги, возникли головные боли, бессонница и шум в ушах. Боялся повторного возникновения состояния гипогликемии, в связи с чем приобрел глюкометр и часто измерял сахар крови, буквально «через каждые пятнадцать минут», «пальцы были все синие и исколотые». После очередного измерения уровня сахара тревога несколько уменьшалась, успокаивался и мог заниматься повседневными делами, затем тревога возникала вновь.

Продолжал попытки выяснить причину своего состояния, постоянно искал информацию в интернете. Переписывался с известным профессором эндокринологии, которая высказала предположение о гиперинсулинизме. Стал плохо спать, был подавлен, тревожен, появились неотступные

мысли о «плохом» диагнозе, боялся, что гиперинсулинизм обусловлен опухолью. Временами не мог усидеть на месте, ощущал холодный пот на лбу и конечностях, испытывал страх смерти, «сердце колотилось как бешеное и трудно было вздохнуть». В такие моменты ходил по комнате, просил близких посидеть с ним, однажды вызвал скорую помощь, когда тахикардия сопровождалась сжимающими болями за грудиной.

В 47 лет настоял на госпитализации в хирургический стационар для исключения инсулиномы, диагноз не подтвердился. Затем обратился в клинику РЖД для прохождения полного обследования. Была диагностирована язва двенадцатиперстной кишки вне обострения, рекомендована диета. Настроение оставалось сниженным, испытывал слабость, беспокоила головная боль, пропали интересы, перестал читать книги, смотреть телевизор, снизилась работоспособность, через некоторое время перестал справляться с рабочими обязанностями, «взял бессрочный отпуск». Прошел обследование в клинике в Израиле, соматической патологии выявлено не было, рекомендована консультация психиатра. В Израиле по рекомендации врачей прошел курс лечения стволовыми клетками, без эффекта. Сохранились сниженное настроение, тревога, плохой сон, отсутствие аппетита. По рекомендации знакомого врача поступил в психиатрический стационар, где, со слов больного, был поставлен диагноз «депрессивное расстройство». Проводилось лечение флуоксетином, рациональная психотерапия. Пробыл в клинике 2 мес, состояние улучшилось, нормализовались настроение, ночной сон, стал активнее, смог вернуться к работе. После выписки принимал назначенную терапию, однако через некоторое время отметил, что действие препарата как будто слабеет, «прорывается депрессия». В течение года в связи с ухудшением состояния неоднократно госпитализировался в тот же стационар. Назначались рисперидон, сульпирид, тиоридазин, флувоксамин без заметного эффекта или с кратковременным улучшением. При приеме кломипрамина отмечался стойкий положительный эффект — улучшилось настроение, нормализовался ночной сон, не беспокоили головная боль и шум в ушах, заметно уменьшилась тревога, исчезли мысли о том, что «неизлечимо болен», смог работать, заниматься повседневными делами. Чувствовал себя хорошо около года, лекарств не принимал.

В возрасте 49 лет отметил значительное ухудшение состояния: нарушился сон, вновь актуализировались тревожные мысли о здоровье, возобновилась головная боль, присоединились звон в ушах и онемение ног. Жаловался на общую слабость, потливость, связывал это с приемом кломипрамина, как и увеличение массы тела и половую дисфункцию. Кроме того, беспокоила «анестезия чувств и эмоций», описывал, что «он не понимает, голоден или нет, жарко ему или холодно; не было ощущения сна, не чувствовал вкус еды», «все чувства как под заморозкой». Впервые был госпитализирован в 1-е общепсихиатрическое отделение Клиники психиатрии имени С.С. Корсакова. Получал лечение дулоксетином, без заметного эффекта, затем, после назначения имипрамина внутривенно, отмечалась заметная положительная динамика: улучшилось настроение, нормализовался аппетит, больной стал активнее, общительнее, строил множество планов, перестали беспокоить разнообразные боли, «чувствовал себя полным сил — как в молодом

сти». На этом фоне нарушился сон, отмечалась инверсия аффекта, в связи с чем была откорректирована схема психофармакотерапии: был отменен имипрамин и назначена вальпроевая кислота в дозе 600 мг/сут. Настроение стабилизировалось, стало ровнее, нормализовался ночной сон, стал более спокойным и упорядоченным. Был выписан с улучшением. Дома принимал поддерживающую терапию препаратом вальпроевой кислоты в той же дозе, первое время чувствовал себя хорошо, работал, справлялся с повседневными делами.

Через несколько месяцев без видимой причины ухудшилось настроение, «с утра не хотелось вставать и начинать новый день», возобновились ощущения тяжести в руках и ногах, звон в ушах, слабость, вялость, сильная сонливость, снизилась работоспособность. Вернулись мысли о том, что страдает каким-то тяжелым заболеванием, от которого возникает депрессия и общая разбитость. Вспоминал в деталях период, когда «впадал в комы», пришел к убеждению, что «скорее всего, причина плохого самочувствия именно в этом: тогда от гипоксии повредилась нервная система и продолжают последствия». Усилилась тревога, подолгу не мог уснуть. Увидел по телевизору рекламу популярного экстрасенса и обратился к ней за помощью; она посоветовала лечиться у психиатров и принимать лекарства. Также по совету жены посещал гомеопата и остеопата — ничего не помогало. В дальнейшем повторно госпитализировался в нашу клинику. В результате лечения состояние улучшилось; несмотря на это, не хотел выписываться, считал, что «в больнице ему лучше всего», «тут спокойнее — рядом врачи, если что вдруг случится». Был выписан с улучшением. Регулярно принимал поддерживающую терапию (миртазапин 30 мг, перфензацин 16 мг, вальпроевая кислота 300 мг в сутки). В течение лета и осени чувствовал себя «идеально», отмечал «как никогда высокую работоспособность», хорошее настроение. Занимался спортом, помогал жене по дому, совершал длительные пешие прогулки. Строил множество планов, воплощал их в жизнь: например, внес предложение по оптимизации работы фирмы, занимался реализацией этого и других проектов, заключал успешные сделки. Отметил, что «на сон нужно меньше времени», но несмотря на это «чувствовал себя отдохнувшим, выспавшимся».

В возрасте 50 лет, несмотря на постоянный прием лекарств, постепенно ощутил, что состояние ухудшается: «настроение пропало», «просыпался рано и подолгу лежал, ночной сон был поверхностный, а днем постоянно хотелось спать», снизилась работоспособность. Возобновились головные боли, звон в ушах, слабость, дискомфорт. Появились мысли, что «опять все вернулось», он «никогда не вылечится», все время испытывал потребность в еде. Поправился на 7 кг. Был госпитализирован в клинику. При поступлении просил «вернуть состояние, как было летом». Жаловался на апатию, вялость, «отсутствие радости в жизни», неприятные ощущения в руках и ногах («как будто к рукам и ногам привязали по мешку картошки»), звон в ушах, боль в суставах, головную боль и пр. К существующей терапии был добавлен кломипрамин, состояние улучшилось, однако больной жаловался на «проблемы в сексуальной сфере» в связи с препаратом, отмечал, что «так бывало и раньше». Был проведен лекарственный обрыв, после которого назначен миртазапин в сочетании с пипофезином. Состояние улучши-

лось, все симптомы редуцировались, и больной был выписан на поддерживающей терапии теми же препаратами с добавлением вальпроевой кислоты (300 мг/сут). Настроение было достаточно ровным, продолжал работать, жалоб не предъявлял.

Настоящее ухудшение — с марта 2020 г., когда на фоне пандемии COVID-19 снизилось настроение, постоянно была сильная тревога, боялся заражения вирусом, «поддался всеобщей панике», начал скупать в магазинах продукты и предметы первой необходимости, предостерегал семью и знакомых от посещения мест большого скопления людей. Даже дома чувствовал себя неспокойно, постоянно дезинфицировал поверхности. В работе снизилась продуктивность (был переведен на удаленный доступ). Усилился аппетит, «заедал стресс», прибавил в весе 10 кг за 2 мес. Периодически тревога сменялась апатией и сонливостью, практически постоянно отмечал тяжесть в руках и ногах. Пробовал самостоятельно возобновить лекарственную терапию, без положительного эффекта. Затем перестал выходить из дома, опасаясь заразиться вирусом. По собственной инициативе обратился в клинику, был консультирован и госпитализирован в 1-е общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: герпетиформный дерматит Дюринга, язвенная болезнь желудка в ремиссии, в остальном без патологии.

Лабораторные показатели — в пределах нормы.

В неврологическом статусе не выявлено нарушений.

ЭЭГ: патологических форм биоэлектрической активности головного мозга в покое и при функциональных нагрузках не обнаружено.

Психический статус при поступлении: больной охотно соглашается на беседу. Во время беседы с лица не сходит однообразная улыбка. Мимика практически не меняется. Голос тихий, невыразительный. Предъявляет жалобы на вялость, апатию, снижение настроения, работоспособности, поверхностный ночной сон с ранними пробуждениями, сильную дневную сонливость, головную боль, звон в ушах. Говорит, что «это бывало и раньше, а теперь к ощущению металлической тяжести в конечностях добавилось еще и онемение». Рассказывает, что «ничего не хочется, ни работать, ни общаться», «большую часть времени лежу пластом». Сам связывает ухудшение состояния с тем, что из-за пандемии «в работе оказалось затишье», «вот и заскучал». Настроение несколько снижено, тревожен. Аппетит повышен. Обеспокоен своим состоянием, ищет помощи у врачей. Обманы восприятия и суицидальные мысли отрицает. Говорит, что «хотел бы такое же состояние, как летом», когда чувствовал себя полным сил, «как в молодости». Согласен на госпитализацию.

Обсуждение

В настоящее время психическое состояние больного определяется атипичным депрессивным синдромом с ипохондрической фиксацией на своем состоянии.

Начало заболевания следует отнести к возрасту 16 лет, когда впервые на фоне манифестировавшего кожного заболевания (дерматит Дюринга) развился депрессивный синдром с наличием апатического и тоскливого компонентов, длившийся 3 мес и разрешившийся по мере редукации проявлений дерматита без применения психотропной терапии.

По данным литературы, у лиц, страдающих АтД, в преморбиде часто встречается циклотимный темперамент, который, предположительно, является диатезом не только для АтД, но и для БАР, тревожных расстройств и пограничного расстройства личности [9, 10].

У нашего пациента не отмечалось заметных колебаний настроения в преморбиде, приходящемся на детский возраст, однако заболевание началось в пубертате, когда обычно и возникают аффективные нарушения. После первого депрессивного приступа и в дальнейшем стали отмечаться гипоманиакальные эпизоды, развивающиеся как спонтанно, вслед за редукцией проявлений дерматита и сопутствующей депрессии, так и в результате инверсии аффекта при лечении антидепрессантами, и в депрессивные фазы. Депрессивный симптомокомплекс, широко выходящий за рамки классической депрессивной триады, включал ряд дополнительных признаков: реактивность настроения, гиперсомнию, гиперфагию, тревогу, тяжесть в руках и ногах («свинцовый паралич»), различные алгии и соматовегетативные проявления, дереализационно-деперсонализационные явления, фобические нарушения, ипохондрические включения в виде беспокойства за свое здоровье, проверяющего поведения, имеющего целью исключить возможность соматического заболевания. Это дает основание говорить об атипичной структуре депрессивных эпизодов, что подтверждается клиническими исследованиями отечественных авторов [3, 10–12] и соответствует критериям DSM-5 [2].

Ипохондрические проявления в виде тревожных опасений за свое здоровье, мыслей о неизлечимом заболевании тесно связаны с соматическим комплексом депрессии и полностью редуцируются по мере окончания депрессивной фазы, не получая развития вне ее, что говорит против ипохондрического развития личности в пользу циклосомии [13–15].

Атипичный депрессивный синдром может быть представлен различными «масками» в виде алгий, атопических дерматитов, псевдоаллергических кожных проявлений, гиперестезий, парестезий, псевдопсориаза, кожного зуда [16, 17]. В ряде исследований отмечалось важное диагностическое значение астенической симптоматики в структуре АтД, если эти проявления носят более выраженный характер, чем при классической депрессии, перемежаясь с другими симптомами АтД [18, 19], как и в данном клиническом наблюдении.

В нашем случае также отмечается сочетание депрессии и кожного заболевания (дерматит Дюринга). В периоды улучшения как стабилизировалось психическое состояние, так и исчезали соматические симптомы. Больной продолжал работать, возвращался к прежним увлечениям и общению, что свидетельствует о формировании качественной интермиссии.

Наличие гипоманиакальных эпизодов, не требующих терапевтического вмешательства, свидетельствует в пользу БАР 2-го типа [4, 12, 20].

Особенностью данного случая является то, что начало заболевания и большая часть депрессивных приступов были тесно связаны с обострением дерматита Дюринга либо с появлением различных соматических симптомов и соответствующей ипохондрической реакцией на них. Последний приступ был спровоцирован эпидеми-

ей COVID-19 и сопровождался выраженными тревожно-фобическими нарушениями. Соответственно подъемы наблюдались на фоне относительного соматического благополучия. Эти данные подтверждаются в других исследованиях, свидетельствующих о том, что симптомы АтД могут появляться на фоне стресса; это может быть расценено как значимый реактивный компонент в генезе АтД [21].

Таким образом, речь идет о фазовом течении аффективного заболевания с одновременными циклическими обострениями соматического состояния, что некоторые авторы обозначают термином «циклосомия» [13–15].

На основании вышесказанного можно поставить диагноз: «F31.31. Биполярное аффективное расстройство 2-го типа. Текущий эпизод умеренной степени тяжести. Атипичный депрессивный синдром».

АтД встречается чаще, чем привыкли думать многие врачи-клиницисты. Результаты эпидемиологических исследований с использованием критериев DSM-5 свидетельствуют о том, что 15–29% пациентов с депрессией имеют АтД; по данным клинических исследований, распространенность АтД составляет 18–36% [22]. Тем не менее АтД не всегда своевременно диагностируется, часто пациенты наблюдаются и получают лечение по поводу различных соматических заболеваний вместо терапии депрессии. Это способствует хронификации заболевания и ухудшает прогноз. В МКБ-10 АтД относится сразу к нескольким рубрикам и не имеет четко очерченных критериев, в отличие от DSM-5, где АтД отнесена в конкретную рубрику и имеет определенные диагностические рамки [2, 4, 23].

Различные точки зрения, предполагающие клиническое разнообразие проявлений АтД, затрудняют понимание не только данного термина, но и ее генеза.

В связи с различной нозологической принадлежностью АтД могут возникать сложности в подборе как купирующей, так и поддерживающей терапии. В данном наблюдении, несмотря на атипичный характер депрессии, наиболее эффективными в лечении оказались трициклические антидепрессанты, т. е. препараты с широким спектром действия, на что также указывают некоторые авторы [24–26]. Для поддерживающей терапии наиболее эффективным оказался препарат вальпроевой кислоты, что подтверждается и в других исследованиях [27]. Успешное применение перфеназина в малых дозах в комплексной терапии АтД было обусловлено не только его седативным эффектом, но и противозудным и вегетативно-стабилизирующим действием.

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует определенные трудности диагностики АтД в связи как с наличием атипичных симптомов самой депрессии (реактивность настроения, повышение аппетита и массы тела, дневная сонливость, «свинцовый паралич»), так и с присоединением к депрессивному синдрому других нарушений (фобических, панических атак, навязчивостей, ипохондрических) и коморбидного с депрессией дерматита Дюринга. Анализ клинического случая показывает, что помимо диагностики АтД необходимо определить ее генез, нозологическую принадлежность для назначения адекватной купирующей и поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тиганов АС, редактор. Руководство по психиатрии. Том 1. Москва: Медицина; 1999. 712 с.
[Tiganov AS, editor. *Rukovodstvo po psikiatrii* [Guide to psychiatry]. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1999. 712 p. (In Russ.).]
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Мосолов СН. Атипичные депрессии. *Медицина для всех*. 1997;2(4):19-21.
[Mosolov SN. Atypical depressions. *Meditsina dlya vsekh*. 1997;2(4):19-21 (In Russ.).]
4. Аведисова АС, Марачев МП. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):18-24.
[Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression and its relation to bipolar disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3):18-24 (In Russ.).]
5. Хлебникова ЛЮ. Клиническая характеристика атипичных (маскированных) депрессивных расстройств у больных в общей медицинской практике: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. С. 4-25.
[Hlebnikova LYu. *Klinicheskaya kharakteristika atipichnykh (maskirovannykh) depressivnykh rasstroystv u bol'nykh v obshchey meditsinskoj praktike*: Dis. ... kand. med. nauk [Clinical characteristics of atypical (masked) depressive disorders in patients in general medical practice. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2004. P. 4-25 (In Russ.).]
6. Buzuk G, Lojko D, Owecki M, et al. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):827-38. doi: 10.12740/PP/44680
7. Симуткин ГГ, Шепенёв АМ. Атипичная депрессия (литературный обзор). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2007;(1):72-7.
[Simutkin GG, Shepenev AM. Atypical depression (literature review). *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2007;(1):72-7 (In Russ.).]
8. Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):87-98. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00329-4
9. Seemüller F, Riedela M, Wickelmaier F, et al. Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity. *J Affect Disord*. 2008 Jun;108(3):271-8. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.025. Epub 2007 Dec 31.
10. Смудевич АБ. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 256 с.
[Smulevich AB. *Depressii v obshchei meditsine: Rukovodstvo dlya vrachei* [Depression in General medicine: a guide for doctors]. Moscow: MIA; 2007. 256 p. (In Russ.).]
11. Иванец НН, Тартынский КМ, Кренкель ГЛ, Прохорова СВ. Клинико-психопатологические особенности депрессий с паническими атаками. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):18-23. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-18-23
[Ivanets NN, Tartynsky KM, Krenkel GL, Prokhorova SV. Clinical and psychopathological features of depressions with panic attacks. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):18-23. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-18-23 (In Russ.).]
12. Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28
[Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):22-8. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28 (In Russ.).]
13. Невзорова ТА, Дробижев ЮЗ. Соматический эквивалент циркулярного психоза и циклотимии. *Советская медицина*. 1962;(12):45-9.
[Nevzorova TA, Drobizhev YuZ. Somatic equivalent of circular psychosis and cyclothymia. *Sovetskaya meditsina*. 1962;(12):45-9 (In Russ.).]
14. Краснушкин ЕК. О некоторых отношениях между душевными и соматическими болезнями (избранные труды). Москва; 1960. С. 427-45.
[Krasnushkin EK. *O nekotorykh otnosheniyakh mezhdru dushevnyimi i somaticheskimi boleznyami (izbrannye trudy)* [To the relationships between mental and physical illness (selected works)]. Moscow; 1960. P. 427-45 (In Russ.).]
15. Плетнев ДД. К вопросу о «соматической» циклотимии. В кн.: Бородулин ВИ, Тополянский ВД, ред.; Палеев НР, отв. ред. Плетнев ДД. Избранное. Москва: Медицина; 1989. С. 73-6.
[Pletnev DD. On the question of «somatic» cyclothymia. In: Borodulin VI, Topolyanskiy VD, eds; Paleyev NR, executive ed. Pletnev DD. *Izbrannoe* [Favorites]. Moscow: Meditsina; 1989. P. 73-6 (In Russ.).]
16. Дрынов ГИ, Ульянова НФ, Тювина НА. Место врача в системном подходе к рациональной фармакотерапии. *Медицинская помощь*. 2008;(3):3-6.
[Drynov GI, Ulyanova NF, Tyuvina NA. A physician's place in the systemic approach to efficient pharmacotherapy. *Meditsinskaya pomoshch'*. 2008;(3):3-6 (In Russ.).]
17. Korte SM, Prins J, Krajnc AM, et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine. *Eur J Pharmacol*. 2015 Apr 15;753:88-104. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.11.045. Epub 2015 Jan 12.
18. Соколовская ЛВ. Астенция – типология, динамика (пограничные состояния и эндогенные заболевания): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1991. 17 с.
[Sokolovskaya LV. *Asteniya – tipologiya, dinamika, pogranichnyye sostoyaniya i endogennyye zabolevaniya*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Asthenia – typology, dynamics (borderline states and endogenous diseases): Author's abstract. Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1991. 17 p. (In Russ.).]
19. Зеленина ЕВ. Соматовегетативный симптомокомплекс в структуре депрессий (типология, клиника, терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1997. 23 с.
[Zelenina YeV. *Somatovegetativnyy simptomokompleks v strukture depressiy (tipologiya, klinika, terapiya)*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Somatovegetative symptom complex in the structure of depression (typology, clinic, therapy): Author's abstract. Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1997. 23 p. (In Russ.).]
20. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):209-17. doi: 10.1016/j.jad.2004.05.004
21. Farabaugh AH, Mischoulon D, Fava M, et al. The potential relationship between levels of perceived stress and subtypes of major depressive disorder (MDD). *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Dec;110(6):465-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00377.x
22. Lojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatry Dis Treat*. 2017 Sep 20;13:2447-56. doi: 10.2147/NDT.S147317. eCollection 2017.
23. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Женева, ВОЗ. Москва: Медицина; 1995. Т. 1. С. 338, 342-54.
[МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10-y peresmotr*. Zheneva, VOZ [ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva, WHO]. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1. P. 338, 342-54 (In Russ.).]
24. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry*. 2015 Aug 1;172(8):743-50. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14020181. Epub 2015 Mar 27.
25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013. P. 55-73.

26. Stewart JW, Thase ME. Treating DSM-IV depression with atypical features. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):e10. doi: 10.4088/jcp.0407e10

27. Frye MA, Prieto ML, Bobo WV, et al. Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar

depression. *J Affect Disord*. 2014 Dec;169 Suppl 1:S17-23. doi: 10.1016/S0165-0327(14)70005-9

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.09.2020/1.11.2020/4.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>
Кренкель Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-5212-9709>
Ефремова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5394-2646>
Вербицкая М.С. <https://orcid.org/0000-0002-7394-8623>
Столярова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-9611-0762>