

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus (Q3)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. 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)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

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

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

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

Д-р Эвжен Рузичка, 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

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>

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkin, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoryia)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)

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

Prof. B.A. Volei, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

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

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Журнал 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. 2021;13(4):1–130.

Подписано в печать 10.08.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

2021, том 13, № 4

Л Е К Ц И Я

Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.

Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией	4
--	---

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

Кириянова Е.А., Табеева Г.Р.

Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени	12
--	----

Котов С.В., Новикова Е.С., Котов А.С.

Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита	18
---	----

Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М.

Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G	25
--	----

Гафаров В.В., Суханов А.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Денисова Д.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет)	30
---	----

*Ершов В.И., Чирков А.Н., Гумалатова Н.В., Лозинская Т.Ю.,
Назаров А.М., Луцай Е.Д., Бурдаков В.В., Силкин В.В.*

Математическое моделирование исходов ишемического инсульта на основании характеристик очага по данным компьютерной томографии головного мозга	37
---	----

Карлов В.А., Власов П.Н., Ажигова А.М., Кожокару А.Б., Орлова А.С.

Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией	43
--	----

Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Бурсагова Б.И., Нежелская А.А., Артеменко А.Р.

Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialореи у пациентов с детским церебральным параличом	52
--	----

Прокопович В.С., Парфенов В.А.

Реабилитация пациентов после поясничной микродискэктомии.	60
--	----

Коберская Н.Н., Остроумова Т.М., Перепелов В.А., Смирнов Д.С.

Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумерное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста	66
--	----

Макарова М.А., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И., Игнатко И.В., Кинкулькина М.А.

Послеродовая депрессия – факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты	75
--	----

Ковальчук Н.А., Кириянова Е.А., Табеева Г.Р.

Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса).	81
---	----

Боголепова А.Н., Осинковская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В.

Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме	88
--	----

О Б З О Р Ы

Кулеш А.А.

Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта	94
--	----

Залялова З.А., Юсупова Э.Р.

Возможности восстановительной медицины при цервикальной дистонии	103
--	-----

Ших Е.В., Сизова Ж.М., Астаева М.О.

Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В ₁₂ : эффективность и безопасность	109
--	-----

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

Полынникова А.К., Зиновьева О.Е., Солоха О.А., Мисюряева Е.В.

Клиническое наблюдение случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления	116
---	-----

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

Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А.

Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие	123
--	-----

Н Е К Р О Л О Г

Игорь Дмитриевич Стулин (1942–2021)	130
---	-----

L E C T U R E

Vaiman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F.

Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients	4
---	---

O R I G I N A L I N V E S T I G A T I O N S A N D M E T H O D S

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

Menstrual cycle and gynecologic pathology in menstrual-related migraine	12
---	----

Kotov S.V., Novikova E.S., Kotov A.S.

Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders	18
--	----

Tsyganenko O.V., Volkova L.I., Alashev A.M.

Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients	25
---	----

Gafarov V.V., Sukhanov A.V., Gromova E.A., Panov D.O., Denisova D.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V.

Workplace stress and cognitive functions (a population based study of adults aged 25–44 years).	30
---	----

Ershov V.I., Chirkov A.N., Gumalatova N.V., Lozinskaya T.Yu.,

Nazarov A.M., Lutsai E.D., Burdakov V.V., Silkin V.V.

Computed tomography-based mathematical modeling of ischemic stroke outcomes based on the focus characteristics.	37
---	----

Karlov V.A., Vlasov P.N., Azhigova A.M., Kozhokaru A.B., Orlova A.S.

Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy	43
---	----

Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Chernikov V.V., Bursagova B.I., Nezhelskaya A.A., Artemenko A.R.

IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy	52
--	----

Prokopovich V.S., Parfenov V.A.

Rehabilitation of patients after lumbar microdiscectomy	60
---	----

Koberskaya N.N., Ostroumova T.M., Perepelov V.A., Smirnov D.S.

Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients	66
---	----

Makarova M.A., Tikhonova Yu.G., Aydeeva T.I., Ignatko I.V., Kinkulkina M.A.

Postpartum depression – risk factors, clinical and treatment aspects	75
--	----

Kovalchuk N.A., Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

Medication adherence in migraine patients (data of an online survey)	81
--	----

Bogolepova A.N., Osinovskaya N.A., Kovalenko E.A., Makhnovich E.V.

Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches	88
--	----

R E V I E W S

Kulesh A.A.

Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke	94
--	----

Zalyalova Z.A., Iusupova E.R.

Rehabilitation approaches in cervical dystonia	103
--	-----

Shikh E.V., Sizova Zh.M., Astaeva M.O.

Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B ₁₂ deficiency: efficacy and safety	109
--	-----

C L I N I C A L O B S E R V A T I O N

Polynnikova A.K., Zinovyeva O.E., Solokha O.A., Misyuryaeva E.V.

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report	116
---	-----

E X P E R I M E N T A L I N V E S T I G A T I O N S

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A.

Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects	123
---	-----

O B I T U A R Y

Igor Dmitrievich Stulin (1942–2021).	130
--	-----

Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией

Вайман Е.Э.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Незнанов Н.Г.¹, Насырова Р.Ф.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

¹Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ²Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

У пациентов, страдающих шизофренией, антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) является одним из прогностически неблагоприятных осложнений психофармакотерапии. На данный момент проведено немало исследований, изучающих эффективность различных лекарственных средств (ЛС) в отношении лечения этой нежелательной реакции. В обзоре проанализированы ЛС, применяющиеся и перспективные для коррекции АИП. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science, Springer с использованием ключевых слов и словосочетаний за последнее десятилетие (2011–2020). В обзоре рассмотрены ЛС, перспективные для коррекции АИП, в том числе: антихолинергические препараты; блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов; агонисты дофаминовых рецепторов; селективные ингибиторы моноаминоксидазы типа В; ингибиторы катехоламинтрансферазы; препараты мелатонина; агонисты мелатониновых рецепторов; бензодиазепины; препараты растительного происхождения, традиционно применяющиеся для профилактики и коррекции экстрапирамидных синдромов различной этиологии.

В настоящее время в клинической практике применяется небольшое число ЛС для лечения АИП, при этом не все из них зарегистрированы на территории Российской Федерации. Наряду с различиями механизмов патогенеза АИП у конкретных пациентов, ограниченный выбор корректоров АИП затрудняет решение проблемы неблагоприятных неврологических осложнений психофармакотерапии шизофрении.

Ключевые слова: антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; болезнь Паркинсона; лекарственно-индуцированный паркинсонизм; антипсихотики; нейролептики; типичные антипсихотики; атипичные антипсихотики; лечение.

Контакты: Регина Фаритовна Насырова; reginaf@bekhterev.ru

Для цитирования: Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лечение антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-4-11

Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients

Vaiman E.E.¹, Shnayder N.A.^{1,2}, Neznanov N.G.¹, Nasyrova R.F.¹

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Russia, Krasnoyarsk

¹3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; ²1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Antipsychotic-induced parkinsonism (AIP) is one of the prognostically unfavorable complications of psychopharmacotherapy in patients with schizophrenia. Many studies have investigated various drugs that are used to treat this neurological side effect. This review analyzes drugs that are used and may be perspective for the treatment of AIP. We searched for full-text publications in Russian and English in the following databases: E-Library, PubMed, Web of Science, Springer, using keywords and combined word searches over the past decade (2011–2020). The review covers drugs that are promising for the correction of AIP, including anticholinergic drugs; NMDA receptor antagonists; dopamine receptor agonists; selective inhibitors of monoamine oxidase B; catecholamine transferase inhibitors; melatonin preparations; melatonin receptor agonists; benzodiazepines; herbal preparations traditionally used for the prevention and correction of extrapyramidal syndrome of various etiologies. Currently, a small number of medications are used in clinical practice for the treatment of AIP. However, not all of them are registered in the Russian Federation. Along with the differences in the mechanisms of AIP pathogenesis in specific patients, the limited choice of AIP treatments makes it difficult to solve the problem of adverse neurological complications of psychopharmacotherapy in schizophrenia.

Keywords: antipsychotic-induced parkinsonism; Parkinson's disease; drug-induced parkinsonism; antipsychotics; neuroleptics; typical antipsychotics; atypical antipsychotics; treatment.

Contact: Regina Faritovna Nasyrova; reginaf@bekhterev.ru

For reference: Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Treatment of antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenic patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-4-11

Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) является одним из наиболее распространенных неврологических осложнений антипсихотической терапии шизофрении. Несмотря на появление новой генерации антипсихотиков (АП), проблема АИП до настоящего времени остается неразрешенной. Частота встречаемости АИП у пациентов, страдающих шизофренией, варьирует от 0,3 до 66%, средняя частота составляет 36% [1]. Профилактика и лечение АИП также остаются на острие научной дискуссии, поскольку рассматриваются несколько механизмов развития АИП [2, 3], а также его генетические предикторы [4, 5], что влияет на эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС), применяемых в реальной клинической практике. Кроме того, проблема своевременной коррекции АИП у пациентов с шизофренией зависит от методологических подходов к диагностике этой распространенной неврологической нежелательной реакции (НР), индуцированной приемом АП, и участия врачей смежных специальностей (неврологов, психиатров, клинических фармакологов) [6].

Стратегии коррекции

Существует несколько стратегий коррекции АИП: снижение дозы принимаемого АП; смена одного АП на другой; назначение антипаркинсонических препаратов (корректоров). На выбор тактики лечения рассматриваемой неврологической НР антипсихотической терапии шизофрении влияют многие факторы, такие как: период полувыведения ($T_{1/2}$) АП первой и второй генераций (табл. 1); коррекция состояния пациента во время острого психоза; подбор терапии в качестве поддерживающего лечения шизофрении [7]; «терапевтический стаж»; механизмы развития АИП у конкретного пациента [8, 9]; ранняя диагностика АИП [6].

У пациентов со стабильным течением шизофрении предпочтительным методом коррекции АИП является снижение дозы АП. Как показано в табл. 1, большинство АП имеют длительный период полувыведения. Поэтому в реальной клинической практике не стоит ожидать быстрого регресса АИП у пациентов с шизофренией, особенно при большом «терапевтическом стаже».

У пациентов, получающих поддерживающую терапию АП, дозы ниже, чем обычные дозы, использующиеся при неотложной помощи (напри-

мер, при остром психозе) [10]. Толерантность психопатологических симптомов шизофрении чаще развивается на фоне длительной терапии АП [11, 12]. Это необходимо учитывать при разработке стратегии менеджмента АИП, в том числе при принятии решения о выборе корректоров и их дозы для получения ожидаемого клинического эффекта в виде уменьшения выраженности симптомов АИП [7].

Таблица 1. Период полувыведения АП первой и второй генерации
Table 1. First- and second-generation antipsychotics' half-life

Антипсихотик (МНН)	Средние суточные дозы*, мг/сут	Средний $T_{1/2}$ *, ч**	Метаболизм
<i>Антипсихотики первой генерации</i>			
Галоперидол	20–40	24 (12–37)	Глюкуронизация N-деалкилирование
Зуклопентиксол	6–20	24	Сульфокисление N-деалкилирование Глюкуронизация
Сульпирид	200–1000	7	Не подвергается метаболизму, выводится через почки (около 95%)
Тиаприд	200	3–4	Метаболизируется незначительно путем бета-окисления (до 15%), метаболиты в основном неактивные
Хлорпромазин	200–400	30	Гидроксирование N-деалкилирование
<i>Антипсихотики второй генерации</i>			
Амисульпирид	50–1200	12	Бета-окисление (около 4%) Нет активных метаболитов
Азенапин	10–20	24	Глюкуронизация Бета-окисление Деметилирование
Арипипразол	10–30	75	Бета-окисление N-деалкилирование
Зипрасидон	80	6,6	Бета-окисление
Кветиапин	150–750	7	Бета-окисление
Клозапин	50–200	Для дозы 75 мг/сут – 8 (4–12); для дозы 200 мг/сут – 12 (4–66)	Бета-окисление
Луразидон	20–160	20–40	Бета-окисление N-деалкилирование
Оланзапин	5–20	33 (21–54)	Бета-окисление
Палиперидон	6; пролонгированная форма – 75 мг/мес	Пролонгированная форма – 25–49 сут	Нет печеночного метаболизма, выводится через почки
Рisperидон	0,5–6	3	Бета-окисление
Сертиндол	12–20	3 сут	Бета-окисление

Примечания. МНН – международное непатентованное наименование. * – согласно официальной инструкции к лекарственному препарату; ** – если не указано иное.

Лечащему врачу (психиатру, неврологу) надо быть осторожным при ведении пациентов с рассматриваемой неврологической НР психофармакотерапии шизофрении, так как быстрое и/или значительное снижение дозы АП может привести к ухудшению психического состояния пациента. В качестве более рационального подхода можно рассматривать замену принимаемого АП на альтернативный: типичный АП с низкой активностью; атипичный АП; АП с альтернативным механизмом действия; АП с альтернативным путем метаболизма. Например, на фоне приема кветиапина и клозапина двигательные расстройства возникают реже, чем при лечении другими атипичными АП [13].

Развитие АИП у пациентов с шизофренией возможно в остром периоде заболевания (первый психотический эпизод, активная шизофрения, обострение), поэтому у лечащего врача могут возникнуть сомнения относительно правильности выбора способа коррекции АИП путем замены принимаемого АП, особенно если на фоне его приема состояние пациента улучшается, несмотря на развитие неврологических двигательных расстройств. Безусловно, замена АП возможна, но клинически это может привести к отсроченному ответу на новый АП до тех пор, пока не будет подобрана индивидуальная доза этого АП для конкретного пациента [7] с учетом его фармакогенетического профиля [14, 15].

Таблица 2. *ЛС, перспективные в качестве корректоров АИП*
Table 2. *Perspective medications for AIP*

Группа препаратов	МНН
АХЭП	Бипериден Тригексифенидил Проциклидин Бензтропин
Блокаторы Н ₁ -рецепторов	Дифенгидрамин
Препараты дофамина	Леводопа
АДР	Ротиготин Прамипексол Пирибедил Ропинирол
Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов	Амантадин
Селективные ИМАО-В	Разагилин
ИКОМТ	Толкапон
Препараты экзогенного мелатонина	Мелатонин
АМР	Агомелатин Рамелтеон Тасимелтеон Пиромелатин
Бензодиазепины	Золпидем Зопиклон Залеплон
Препараты растительного происхождения	Кампо Куркумин 5-Метоксипсорален

Если при коррекции дозы АП, схемы приема АП или при замене АП у пациентов не наблюдалось положительной динамики в виде уменьшения выраженности АИП, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении ЛС — корректора, несмотря на то что такая практика в целом не является лучшим выбором при фармакотерапии рассматриваемой неврологической НР в психиатрии [7].

В течение последних лет арсенал ЛС — корректоров АИП расширяется, включая следующие группы: антихолинэргические препараты (АХЭП); блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов; агонисты дофаминовых рецепторов (АДР); селективные ингибиторы моноаминоксидазы типа В (ИМАО-В); ингибиторы катехоламинтрансферазы (ИКОМТ); препараты мелатонина; агонисты мелатониновых рецепторов (АМР); бензодиазепины; препараты растительного происхождения, традиционно применяющиеся для профилактики и коррекции экстрапирамидных симптомов различной этиологии (табл. 2).

Антихолинэргические препараты

АХЭП для приема внутрь и парентерального введения являются наиболее распространенными ЛС, используемыми в качестве корректоров АИП. Несмотря на то что АХЭП различаются по своей клинической эффективности и безопасности (например, выраженности седативного эффекта), в настоящее время нет никаких доказательств, какой из АХЭП предпочтителен с позиции баланса эффективность/безопасность для коррекции АИП у пациентов с шизофренией. Для всех АХЭП характерен следующий спектр НР: нечеткость зрения; сухость во рту; тахикардия; задержка мочи; запоры; когнитивные нарушения; психические расстройства (дезориентация, бред, галлюцинации). Эти НР могут играть существенную роль при выборе АХЭП у пожилых пациентов, которые помимо возраст-зависимого снижения метаболизма и экскреции ЛС часто имеют сопутствующие соматические и неврологические заболевания, характеризующиеся наличием сенсорного и когнитивного дефицита, нарушением сердечного ритма и проводимости, а также мочеиспускания, перистальтики кишечника [7].

В настоящее время выделяют три группы АХЭП, применяемых в неврологической клинической практике: 1) неселективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин); 2) частично селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин); 3) селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил), — эффективность и безопасность которых зависят от носительства мутаций генов *ACHE* и *BCHE*, кодирующих ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу соответственно. Однако эти ЛС, применяющиеся для коррекции когнитивных расстройств у пожилых, редко используются или не используются для коррекции АИП у пациентов с шизофренией. В связи с этим в табл. 3 нами представлены только АХЭП и блокаторы гистаминовых рецепторов 1-го типа (Н₁-рецепторов), перспективные для применения с целью коррекции рассматриваемой неврологической НР АП-терапии шизофрении.

Часто игнорируемым выводом относительно использования этих АХЭП является то, что их одновременное применение с АП может снизить клиническую эффективность АП при положительном результате лечения шизофрении [7,

16–18]. Кроме того, было показано, что развитие АИП у пациентов с шизофренией может быть фактором риска и развития tardive dyskinesia (ТД) [19]. Однако нет доказательств того, что прием АХЭП предотвращает развитие ТД. Доказательства профилактического эффекта АХЭП относительно ТД могут иметь важное клиническое значение. АХЭП часто усугубляют имеющуюся ТД у пациентов с шизофренией, но этот эффект обратим после прекращения их приема [7].

В целом, применение АХЭП в качестве профилактики АИП у пожилых пациентов считается нежелательным [7]. Кроме того, по данным G.S. Ungvari и соавт. [20] на примере китайской популяции, постепенная отмена приема АХЭП не приводила к ухудшению выраженности АИП у пациентов с шизофренией. M.R. Caligiuri и соавт. [21] также указали на нецелесообразность назначения АХЭП для профилактики и терапии АИП у пожилых пациентов.

Блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов

Единственным ЛС, доступным и эффективным в отношении коррекции АИП, в настоящее время является **амантадин** [22]. Первоначально амантадин рассматривался как противовирусный препарат. Тем не менее позднее он нашел применение в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая синдром паркинсонизма различной этиологии и болезнь Паркинсона (БП).

Механизм действия амантадина до конца не выяснен. Предполагается, что он может быть связан со способностью

препарата увеличивать высвобождение дофамина и ингибировать его обратный захват в пресинаптическом окончании, а также за счет увеличения плотности постсинаптических дофаминовых рецепторов или изменения их конформации [23, 24].

Амантадин в дозе 100–400 мг/сут может быть хорошей альтернативной АХЭП, в частности по сравнению с бензтропином (мезилатбензтропином) [22]. Средняя терапевтическая доза препарата составляет 100–200 мг при приеме внутрь и 200 мг при парентеральном введении.

В целом, из-за более низкой частоты развития НР амантадин является эффективным альтернативным ЛС в случае наличия противопоказаний к приему АХЭП [7, 25]. Поскольку амантадин выводится преимущественно через почки (с мочой), пожилым пациентам с почечной недостаточностью необходимо применять его в более низких дозах.

Препараты дофамина

Леводopa является предшественником дофамина, и ее прием считается неэффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [26]. Тем не менее у некоторых пациентов с АИП может быть субклиническая форма БП, следовательно, у таких пациентов можно ожидать положительного ответа на этот препарат [7, 27]. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Только 1–3% активного вещества проникает через гематоэнцефалический барьер, остальная часть метаболизируется экстрацеребрально, в ос-

Таблица 3. Сравнительная характеристика АХЭП и блокаторов H_1 -рецепторов
Table 3. Comparison of anticholinergic drugs and H_1 -receptor blockers

Характеристики	Бензтропин	Бипериден	Проциклидин	Тригексифенидил	Дифенгидрамин*
Доза, мг	1–6	2–16	5–30	5–15	50–300
$T_{1/2}$, ч	12–24	1,5 (первая фаза), 24 (вторая фаза)	12	6–10	4–10
Кратность приема, раз в сутки	2–4	1	2–4	2–4	2–4
Средняя суточная доза, мг/сут	1–2	6–16 внутрь; 2,5–5 внутривенно	2,5–5	20	20–400
Лекарственное взаимодействие	Совместно с АХЭП, амантадином, ТЦА, АП, миорелаксантами — усиление антихолинергических эффектов. С ИМАО — уменьшение холинергического эффекта	Совместно с АХЭП — усиление центральных и периферических холинергических эффектов. С АП, хинидином — повышение риска развития ТД. С леводопой — усиление М-холиноблолирующего действия и дискинезии. С антигистаминными ЛС и антиконвульсантами — усиливается их эффект	Совместно с АХЭП, антигистаминными ЛС, ТЦА — усиление антихолинергических эффектов. С некоторыми АП — снижение концентрации АП в плазме. С леводопой — снижение эффективности леводопы	Совместно с АХЭП, ИМАО, антигистаминными ЛС, хинидином, амантадином, ТЦА — усиливается антихолинергический эффект, наличие НР. С хлорпромазином, леводопой, резерпином, транквилизаторами — снижение концентрации АХЭП, усиление синдрома паркинсонизма, развитие ТД	Совместно с ИМАО, холиноблокирующими ЛС — усиливают антихолинергическую активность
Наиболее частые НР	Сухость во рту, помутнение зрения, задержка мочи, запоры, тахикардия, снижение памяти				
Седативный эффект	+ + + +				

Примечание. *Блокатор H_1 -рецепторов. Седация: + — незначительная; ++ — средней степени; +++ — выраженная.

новном путем декарбоксилирования с образованием дофамина, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 75% леводопы выводится с мочой в виде метаболитов в течение 8 ч. Средняя терапевтическая доза леводопы — 4–5 г/сут.

Прямые агонисты дофамина

Бромокриптин является прямым агонистом дофамина, и его прием считается не эффективным в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией [26]. $T_{1/2}$ препарата двухфазный: 4–4,5 ч в α -фазе, 1 ч — в терминальной фазе.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Ротиготин является агонистом рецепторов D2- и D3-типа, а также серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}. В исследовании R. Di Fabio и соавт. [28] у пациентов с АИП, принимающих ротиготин в течение месяца в качестве корректора АИП, было отмечено снижение выраженности экстрапирамидных симптомов по данным единой шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS), UPDRS III, Шкалы Симпсона—Ангуса (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms, SAS) без ухудшения психического состояния ($p < 0,05$). Ротиготин в дозе 3,2 мг хорошо переносился пациентами с шизофренией. Он используется в форме трансдермального пластыря однократно в дозе 1–8 мг/сут.

Прамипексол — высокоактивный частичный агонист рецепторов D2-типа с предпочтительным сродством к рецепторам D3-типа. Препарат широко используется в лечении дофамин-ассоциированных неврологических расстройств, включая БП и синдром беспокойных ног. В работе J.J. Weng и соавт. [29] у пациентов с шизофренией на фоне приема прамипексола в качестве средства коррекции АИП в суточной дозе 0,375–0,75 мг отмечался регресс моторных симптомов по данным SAS при оценке состояния на 3-й день, оцениваемой через 1, 2, 4, 6, 8 нед от начала исследования. По Шкале акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) динамики не было зарегистрировано.

Пирибедил является АДР. По данным исследования N. Simon и соавт. [30], у пациентов с БП на фоне приема пирибедила регистрировалось снижение выраженности синдрома паркинсонизма по UPDRS III через 2 нед по сравнению с группой плацебо [31]. Плазменная элиминация пирибедила носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй, более медленной, фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч. Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом почками в виде метаболитов (75%). Средняя терапевтическая доза препарата для монотерапии составляет 150–250 мг/сут в 3–5 приемов, в комбинации с леводопой — 100–150 мг/сут в 2–3 приема.

Ропинерол является АДР, который на ранней стадии БП по эффективности не уступает леводопе и более эффективен, чем бромокриптин. Средняя терапевтическая доза ЛС составляет 3–9 мг/сут [32]. Исследований эффективности ропинерола в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией нами не найдено.

Селективные ИМАО-В

Исследований эффективности и безопасности селективного ИМАО-В **разагилина** для коррекции АИП нами не найдено.

Мелатонин

Экзогенный мелатонин повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в среднем мозге и гипоталамусе, оказывая тормозное влияние на функционирование нейронов коры больших полушарий и клеток других составляющих ЦНС. Влияя на ГАМК-ергические и серотонинергические механизмы, препарат способствует нормализации сна [33]. $T_{1/2}$ препарата короткий — 1–2 ч. Средняя терапевтическая доза составляет 1,5–3 мг/сут. Мелатонин используется для коррекции нарушений сна и поведенческих расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [34–36].

Агонисты мелатониновых рецепторов

Агомелатин — агонист рецепторов MT₁- и MT₂-типа. Он, как и мелатонин, тормозит функционирование нейронов супрахиазматического ядра. Поскольку агомелатин имеет низкое сродство к рецепторам серотонина, предполагается, что его эффекты обусловлены антагонизмом к 5-HT_{2C}-рецепторам. В работе G. Gobbi и соавт. [37] постоянное введение агомелатина на животных моделях способствовало дозозависимому повышению уровней дофамина и норадреналина в лобной коре, но без какого-либо влияния на уровень серотонина. Средняя терапевтическая доза — 25 мг/сут [33]. Агомелатин применяется для коррекции депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов с шизофренией и перспективен для коррекции АИП [38, 39].

Рамелтеон — сильнодействующий и высокоселективный агонист рецепторов MT₁- и MT₂-типа со сродством к ним в 3–16 раз выше, чем у мелатонина. При этом его сродство к рецепторам MT₂-типа в 8 раз ниже, чем к MT₁-рецепторам. По-видимому, высокий гипнотический эффект рамелтеона обусловлен мощным агонизмом к рецепторам мелатонина. К тому же он не проявляет сродства к бензодиазепиновым рецепторам, рецепторам дофамина, опиатным рецепторам, ионным каналам и не воздействует на активность различных ферментов [33]. Препарат метаболизируется в печени с помощью изофермента CYP1A2. Средняя терапевтическая доза составляет 8 мг/сут. Рамелтеон применяется при шизофрении для коррекции инсомнии и нарушений циркадного ритма «сон — бодрствование» [40], а также для профилактики делирия [41]. Этот препарат является перспективным в отношении коррекции АИП.

Тасимелтеон является избирательным агонистом рецепторов MT₁- и MT₂-типа. Препарат был первым гипнотиком, рекомендованным для слепых пациентов. Предназначен для лечения синдрома 24-часового цикла «сон — бодрствование» у этой категории пациентов. Тасимелтеон обладает сравнимым с мелатонином действием по отношению к рецептору MT₁, при этом его сродство к MT₂-рецепторам в 2,1–4,4 раза выше, чем к MT₁-рецепторам [33]. Тасимелтеон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP1A2 и CYP3A4. $T_{1/2}$ препарата — 1,3–3,7 ч, средняя терапевтическая доза — 20 мг/сут. Препарат применяет-

ся при лечении шизофрении с целью коррекции нарушений цикла «сон — бодрствование» [42], инсомнии и обсессивно-компульсивного расстройства [43]. Препарат может быть перспективен в отношении коррекции АИП у пациентов с шизофренией.

Пиромелатин является агонистом мелатониновых рецепторов MT₁- и MT₂-типа, серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}/5-HT_{1D} и антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT_{2B}. Таким образом, пиромелатин обладает гипнотическим и антиноцицептивным эффектами [33]. Средняя терапевтическая доза препарата — 20 мг/сут. Пиромелатин эффективен для коррекции инсомнии у пациентов с шизофренией [44], но исследований о его эффективности в отношении коррекции АИП нами не найдено.

Бензодиазепины

Золпидем. D.K. Farver и M.H. Khan [45] описали пациентку с шизофренией, у которой на фоне приема рисперидона появился тремор. Путем длительного подбора коррекции данной неврологической НР лечащий врач решил попробовать назначить золпидем в дозе 10 мг, на фоне приема которого отмечены регресс моторных симптомов по данным UPDRS и улучшение когнитивных функций по данным Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Тем не менее после перехода на клозапин у пациентки отмечался выраженный седативный эффект, вследствие чего было решено отменить золпидем. Однако моторные симптомы начали заново появляться, поэтому вновь был назначен золпидем в дозе 5 мг/сут с последующей стабилизацией тремора. Также A. Daniele и соавт. [46] оценивали эффективность приема золпидема в дозе 10 мг у пациентов с БП в течение 9,2 года. Отмечалось улучшение моторных симптомов по шкале UPDRS на 20% через 45–60 мин после приема ЛС, но эффект был кратковременный — 2–4 ч. Гипотеза об эффективности золпидема в отношении синдрома паркинсонизма может быть обусловлена активностью рецептора ГАМК. Гиперреактивность нейронов бледного шара может привести к чрезмерному угнетению таламуса и коры головного мозга. При избирательном ингибировании ГАМК золпидем может вызвать активацию таламуса [47]. Средняя терапевтическая доза золпидема — 10 мг/сут. Золпидем применяется при расстройствах сна у пациентов с шизофренией, но его эффективность в качестве корректора

АИП нуждается в уточнении. В последние годы изучался потенциальный антипсихотический эффект золпидема у пациентов с шизофренией [48], однако лекарственный абusus на фоне его высоких доз может индуцировать персистирующий психоз [49], зрительные галлюцинации и другие психотические симптомы [50].

Зопиклон является агонистом бензодиазепиновых рецепторов. Средняя терапевтическая доза составляет 7,5 мг внутрь на ночь. Зопиклон применяется для коррекции расстройств сна и ажитации у пациентов с шизофренией [51, 52], он может снижать выраженность негативных симптомов шизофрении [53], но его применение в качестве корректора АИП не изучено.

Залеплон относится к группе бензодиазепинов, селективно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами 1-го типа (омега-1). Средняя суточная доза — 10 мг/сут. Залеплон применяется у пациентов с шизофренией для коррекции инсомнии [54] и также может быть перспективным в лечении АИП.

Заключение

В настоящее время АИП как наиболее распространенная НР у пациентов с шизофренией остается важной проблемой психиатрии и неврологии. АИП снижает комплаентность пациента к длительному приему АП, что приводит к риску развития рецидивов основного заболевания. Первым этапом коррекции АИП является снижение дозы АП либо замена его на другой атипичный АП. В случае неудачи необходимо назначить совместную терапию с препаратом-корректором. На сегодняшний день проведено небольшое число исследований, в которых прием рассматриваемых ЛС показал статистически значимое уменьшение данной НР. Также стоит отметить, что из всех представленных в обзоре ЛС не все зарегистрированы на территории Российской Федерации (в том числе в качестве средств для коррекции АИП у пациентов с шизофренией), что еще больше сужает возможности коррекции НР в реальной клинической практике российского врача. Еще одним важным вопросом остается профилактика АИП. В контексте данной темы были найдены единичные публикации. Данные разных авторов противоречивы, но большинство из них свидетельствуют о неэффективности приема рассматриваемых ЛС в рамках профилактики АИП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. [Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* = *Social and clinic psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.)].
- Grunder G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):974–7. doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974
- Scharrer J, Tatsch K, Schwarz J, et al. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Oct;90(4):266–8. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01591.x
- Al Hadithy AF, Wilfert B, Bruggeman R, et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(2):123–8. doi: 10.1002/hup.997
- Bakker PR, Bakker E, Amin N, et al. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One*. 2012;7(5):e36561. doi: 10.1371/journal.pone.0036561
- Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;4(109):64–72. doi: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72

- [Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii* = *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):64-72. doi: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72 (In Russ.)].
7. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. *Drug Saf*. 1999 Mar;20(3):269-75. doi: 10.2165/00002018-199920030-00006
8. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:360-9. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.360
9. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurol Ther*. 2018;7(2):233-48. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0
10. Branchey MH, Branchey LB, Richardson MAR. Effects of neuroleptic adjustment on clinical condition and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1981 May;138(5):608-12. doi: 10.1176/ajp.138.5.608
11. Shapiro AK. Psychochemotherapy. In: Grenell RO, Gabay S, editors. *Biological foundations of psychiatry*. New York: Raven Press; 1971. P. 793-840.
12. Miller R. Dose-response relationships for the antipsychotic effects and parkinsonian side-effects of typical neuroleptic drugs: practical and theoretical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Oct;21(7):1059-94. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00099-7
13. Pierre J. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2005;28(3):191-208. doi: 10.2165/00002018-200528030-00002
14. Насырова РФ, Незнанов НГ, редакторы. Клиническая психофармакогенетика. Санкт-Петербург: Издательство ДЕАН; 2019. 405 с. [Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. *Klinicheskaya psikhofarmakogenetika* [Clinical psychopharmacogenetics]. St. Petersburg: DEAN Publishing House; 2019. 405 p. (In Russ.)].
15. Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93 [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93 (In Russ.)].
16. Haase HJ. Clinical observations on the actions of neuroleptics. In: Haase HJ, Janssen PA, editors. *The actions of neuroleptic drugs: a psychiatric, neurological, and pharmacological investigation*. Amsterdam: N Holland; 1965. P. 1-98.
17. Singh M. Therapeutic reversal with bentrupine in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1975 Apr;160(4):258-66. doi: 10.1097/00005053-197504000-00005
18. Johnston EC, Crow TJ, Ferrier IN, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med*. 1983 Aug;13(3):513-27. doi: 10.1017/s0033291700047942
19. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, et al. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(1):254-9.
20. Ungvari GS, Chiu HFK, Lam LCW, et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinsonian medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Apr;19(2):141-8. doi: 10.1097/00004714-199904000-00009
21. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000;17(5):363-84. doi: 10.2165/00002512-200017050-00004
22. Di Mascio A, Bernardo DL, Greenblatt DJ, et al. A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 May;33(5):599-602. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770050055008
23. Aoki F, Sitar D. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*. 1988 Jan;14(1):35-51. doi: 10.2165/00003088-198814010-00003
24. Gianutsos G, Stewart C, Dunn JP. Pharmacologic changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol*. 1985 Apr 16;110(3):357-61. doi: 10.1016/0014-2999(85)90564-3
25. Yadalom KG. Drug-induced parkinsonism. In: Keshavan MS, Kennedy JS, editors. *Drug-induced dysfunction in psychiatry*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1992. P. 119-29.
26. Yaryura-Tobias JA, Wolpert A, Dana L, et al. Action of L-dopa in drug induced extrapyramidalism. *Dis Nerv Syst*. 1970 Jan;31(1):60-3.
27. Rajput A, Rozdilsky B, Hornykiewicz O, et al. Reversible drug induced parkinsonism: clinicopathologic study of two cases. *Arch Neurol*. 1982 Oct;39(10):644-6. doi: 10.1001/archneur.1982.00510220042009
28. Di Fabio R, De Filippis S, Cafariello C, et al. Low doses of rotigotine in patients with antipsychotic-induced parkinsonism. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(5):162-5. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182a2ce3f
29. Weng JJ, Wang LH, Zhu H, et al. Efficacy of low-dose D2/D3 partial agonist pramipexole on neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms and symptoms of schizophrenia: a stage-1 open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Aug 7;15:2195-203. doi: 10.2147/NDT.S205933. eCollection 2019.
30. Simon N, Micallef J, Reynier JC, et al. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*. 2005;20(7):803-9. doi: 10.1002/mds.20400
31. Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*. 2016;30(8):703-17. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
32. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2081> (accessed 13.04.2021).
33. Вербицкий ЕВ. Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(44):32-40. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 [Verbitsky EV. Psychotropic properties of melatonin drugs in experiment and clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(44):32-40. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40 (In Russ.)].
34. Sood S. Melatonin and sleep in schizophrenia: a commentary. *Sleep Med Dis Int J*. 2018;2(4):93-4. doi: 10.15406/smdij.2018.02.00049
35. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis*. 2012;27(2):113-9. doi: 10.1007/s11011-012-9307-9
36. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9037-50. doi: 10.3390/ijms14059037
37. Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front Endocrinol*. 2019 Mar 1;10:87. doi: 10.3389/fendo.2019.00087. eCollection 2019.
38. Mutschler J, Rüsch N, Schönfelder H, et al. Agomelatine for Depression in Schizophrenia: A Case-Series. *Psychopharmacol Bull*. 2012 Feb 15;45(1):35-43.
39. Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, et al. Neurocognitive Effects of Agomelatine Treatment in Schizophrenia Patients Suffering From Comorbid Depression: Results From the AGOPSYCH Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(4):357-61. doi: 10.1097/JCP.0000000000000909
40. Mishra A, Maiti R, Mishra BR, et al. Effect of add-on ramelteon therapy on sleep and circadian rhythm disruption in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;31:109-18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.11.008

41. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Real-World Effectiveness of Ramelteon and Suvorexant for Delirium Prevention in 948 Patients With Delirium Risk Factors. *J Clin Psychiatry*. 2019 Dec 17;81(1):19m12865. doi: 10.4088/JCP.19m12865
42. Skelton RL, Kornhauser JM, Tate BA. Personalized medicine for pathological circadian dysfunctions. *Front Pharmacol*. 2015 Jun 19;6:125. doi: 10.3389/fphar.2015.00125. eCollection 2015.
43. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep 9;15(9):15924–50. doi: 10.3390/ijms150915924
44. Spadoni G, Bedini A, Rivara S, Mor M. Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):733–41. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00197.x
45. Farver DK, Khan MH. Zolpidem for antipsychotic-induced parkinsonism. *Ann Pharmacother*. 2001;35(4):435–7. doi: 10.1345/aph.10214
46. Daniele A, Albanese A, Gainotti G, et al. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1222–3. doi: 10.1016/S0140-6736(05)62416-6
47. Lloyd GK, Lowenthal A, Javoy-Agid F, Constantidinis J. GABAA receptor complex function in frontal cortex membranes from control and neurological patients. *Eur J Pharmacol*. 1991 May 2;197(1):33–9. doi: 10.1016/0014-2999(91)90361-s
48. Geoffrey YMW, Tarun B, Rohan D. Potential antipsychotic effects of zolpidem. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Feb;44(2):190. doi: 10.3109/00048670903487290
49. Eslami-Shahrabaki M, Barfeh B, Nasirian M. Persistent psychosis after abuse of high dose of zolpidem. *Addict Health*. Summer-Autumn 2014;6(3–4):159–62.
50. Saint-Clair Bahls. Tolerance to zolpidem-induced hallucinations: case report. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2005;27(3):319–22. doi: 10.1590/S0101-81082005000300011
51. Stummer L, Markovic M, Maroney ME. Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e16. doi: 10.1093/med/97.3.e16
52. Ferentinos P, Paparrigopoulos T. Zopiclone and sleepwalking. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(1):141–2. doi: 10.1017/S1461145708009541
53. Kajimura N, Kato M, Okuma T, Onuma T. Effects of zopiclone on sleep and symptoms in schizophrenia: comparison with benzodiazepine hypnotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18(3):477–90. doi: 10.1016/0278-5846(94)90005-1
54. Diaz GA, Costanzo MC, Rosas ME, Arroyo MB. Sleep Disorders in Schizophrenia. A Review of Literature. *Theranostics Brain Spine Neural Disord*. 2017;1(5):555575. doi: 10.19080/TBSND.2017.01.555575

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2021/8.06.2021/12.06.2021

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.

Вайман Е.Э. <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>
Шнайдер Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
Незнанов Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>
Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени

Кириянова Е.А., Табеева Г.Р.

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

Мигрень является первой по частоте причиной нетрудоспособности среди женщин репродуктивного возраста в мире, причем до 60% пациенток отмечают ассоциацию приступов головной боли с менструацией.

Цель исследования — определение особенностей менструальной функции и гинекологической патологии у пациенток с менструально-ассоциированной мигренью (ММ).

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование, включающее 69 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «мигрень», не использующих на момент исследования терапию гормональными контрацептивами. В зависимости от ассоциации приступов мигрени с менструацией, по данным дневников головной боли, исследуемые разделены на две группы: 1-ю группу составили 44 пациентки с ММ; 2-ю — 25 пациенток с неменструальной мигренью (без ассоциации приступов с менструацией).

Результаты и обсуждение. Для пациенток с ММ характерны более обильные менструации, длительность менструального кровотечения свыше 6 дней, аномальные по длительности и регулярности менструальные циклы, дисменорея. Полученные данные указывают на коморбидную эстроген-ассоциированную гинекологическую патологию (эндометриоз/аденомиоз, полипы эндометрия, миома) при ММ.

Заключение. Вероятно, в формировании ММ ведущую роль играет дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которая проявляется в виде особенностей менструальной функции и увеличения представленности эстроген-ассоциированной гинекологической патологии, что необходимо учитывать при диагностике заболевания и составлении рекомендаций для пациенток.

Ключевые слова: менструально-ассоциированная мигрень; неменструальная мигрень; мигрень без ауры; эстроген; гинекологическая патология.

Контакты: Екатерина Андреевна Кириянова; terraaeternita@mail.ru

Для цитирования: Кириянова ЕА, Табеева ГР. Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):12–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-12-17

Menstrual cycle and gynecologic pathology in menstrual-related migraine

Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

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

Migraine is the first most frequent cause of disability among women of reproductive age globally, and up to 60% of patients note the association of headache attacks with menstruation.

Objective: to determine the features of menstrual cycle and gynecologic pathology in women with menstrual-related migraine (MRM).

Patients and methods. A prospective comparative study included 69 women of reproductive age with a migraine diagnosis who did not receive hormonal contraception. Depending on the association of migraine attacks with menstruation (according to headache diaries), the patients were divided into two groups: the 1st group consisted of 44 patients with MRM; group 2 — 25 patients with non-menstrual migraine (without the association of attacks with menstruation).

Results and discussion. Patients with MRM had heavier menstrual bleeding, longer menstruations (more than six days), abnormal menstrual cycle length and regularity, dysmenorrhea. In addition, the obtained data indicate a comorbid estrogen-associated gynecological pathology (endometriosis, adenomyosis, endometrial polyps, myoma) in MRM.

Conclusion. Presumably, the hypothalamic-pituitary-ovarian axis dysfunction plays the leading role in the MRM. It presents with menstrual cycle abnormalities and increased presence of estrogen-associated gynecological pathology, which should be considered during patient evaluation and suggesting recommendations.

Keywords: menstrual-related migraine; non-menstrual migraine; migraine without aura; estrogen; gynecologic pathology.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Kiryanova EA, Tabeeva GR. Menstrual cycle and gynecological pathology in menstrually related migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):12–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-12-17

Мигрень — частая неврологическая патология, характеризующаяся приступами головной боли высокой интенсивности с предшествующей им аурой или без нее, сопровождающимися фото- и фонофобией, тошнотой и рвотой. На сегодняшний день особенно актуальна роль гендерного фактора: мигрень является лидирующей причиной снижения качества жизни у женщин в репродуктивном возрасте, обуславливает решение не иметь детей или отложить беременность; у женщин наблюдается более высокая распространенность хронической мигрени и коморбидных заболеваний по сравнению с мужчинами [1, 2]. Кроме того, у многих женщин имеется триггер мигрени, связанный с циклическими флуктуациями половых гормонов. До 60% пациенток отмечают перименструальные приступы мигрени, которые характеризуются более высокой интенсивностью, большей длительностью и резистентностью к терапии, чем неменструальные атаки [3].

Мигрень определяется как менструальная (менструальная мигрень — ММ) в том случае, если приступ появляется за два дня до и/или в первые три дня менструации по меньшей мере в двух менструальных циклах из трех, причем независимо от наличия ауры. Истинная менструальная мигрень (ИММ) предполагает наличие атак только в данном перименструальном окне, тогда как для менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) характерно наличие их и в любые другие дни менструального цикла [4].

В настоящее время ведутся исследования, направленные на подробное изучение патогенетических и клинических особенностей ММ. Несмотря на влияние прогестерона на эскалацию менструально-ассоциированных заболеваний (например, катамениальной эпилепсии), показано, что даже при увеличении плазменной концентрации прогестерона перед менструацией и, соответственно, отсроченном дебюте менструального кровотечения приступы мигрени приурочены именно к перименструальному снижению уровня эстрогена [5]. Появились данные, указывающие на очевидные клинические отличия ММ от неменструальной мигрени (НММ): женщины с ММ отмечают более высокую интенсивность мигренозной боли не только во время перименструального окна, но даже во время ранней беременности и в послеродовом периоде, по сравнению с пациентками, страдающими НММ [6]. Предполагают, что в патогенез ММ дополнительно вовлечены болевые сигнальные пути, модулируемые изменениями уровня эстрогена. В подтверждение данной теории можно привести особенности терапии МАМ: показана более эффективная тактика купирования ММ с помощью комбинированного препарата, содержащего нестероидное противовоспалительное средство и триптан; успешны методы терапии, обеспечивающие стабильную физиологическую или более низкую концентрацию эстрогена, а эскалации, как правило, связаны с колебаниями уровня эстрогена [7].

Таким образом, существуют основные факторы, влияющие на механизм появления приступов МАМ: «гиперчувствительность» к снижению уровня эстрогена, нарастающий уровень простагландинов перед менструацией и во время нее.

В последние годы возрастает интерес к изучению особенностей менструальной функции при ММ, но в на-

стоящее время доступны лишь результаты исследований, основанных на самодиагностике МАМ и НММ с помощью опросников, субъективного восприятия регулярности менструального цикла и, кроме того, включающих пациенток, которые принимают гормональные контрацептивы [8, 9].

В отдельных исследованиях показана коморбидность МАМ и дисменореи [10, 11]. Дисменорея может как быть первичной, так и являться симптомом многих гинекологических заболеваний, в том числе эстроген-ассоциированных (аденомиоза/эндометриоза, миомы матки). Впервые в России показана коморбидность МАМ и эндометриоза, миомы матки [12]. Учитывая особенности провокации и патогенеза приступов МАМ, большой интерес представляет анализ особенностей менструального цикла и гинекологической патологии у пациенток с МАМ в сравнении с пациентками с НММ в исследовании, исключающем возможность влияния гормональных контрацептивов на их репродуктивное здоровье и цефалгию.

Цель исследования — определение особенностей менструального цикла и гинекологической коморбидности МАМ для своевременной их диагностики и лечения.

Пациенты и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование, включающее 69 пациенток в возрасте 18–48 лет с диагнозом «мигрень», в рамках которого проводилось определение статуса женского здоровья с применением сокращенной версии опросника «Исследование симптомов женского здоровья» (Women's Health Symptoms Survey), который использовался в одноименном крупном многоцентровом исследовании для выявления симптомов гинекологической патологии среди женщин 18–45 лет [13], коморбидной патологии и менструальной ассоциации приступов в течение последующих 3 мес.

В исследование включали пациенток репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом, не использующих во время проведения исследования методы гормональной контрацепции, с установленным диагнозом «мигрень», соответствующим диагностическим критериям Международной классификации головной боли, 3-е издание (МКГБ-3, 2018 г.) [4]. Исследуемые были разделены на две группы: 1-ю группу составили 44 пациентки с МАМ (средний возраст — $36,4 \pm 7,36$ года, среднее количество дней с мигренью в месяц — $13,4 \pm 9,5$); 2-ю группу — 25 пациенток с мигренью без ассоциации приступов с менструацией (средний возраст — $30,17 \pm 9,24$ года, среднее количество дней с мигренью в месяц — $11,4 \pm 9,6$).

Оценивались следующие показатели: возраст, длительность анамнеза мигрени, количество дней с мигренью в месяц, наследственный анамнез мигрени, женское здоровье, коморбидность. В анкету женского здоровья входили вопросы о характеристиках менструального цикла: длительность и обильность менструации, регулярность менструального цикла за последние 3 мес, использование гормональных контрацептивов в анамнезе, количество дней между циклами, наличие тазовой боли во время менструации и использование нестероидных противовоспалительных препаратов в связи с данным болевым синдромом, хирургические вмешательства по поводу гинекологической патологии, наличие бесплодия.

После заполнения опросников и ведения дневников головной боли и менструации в течение 3 мес пациентки были разделены на группы МАМ (1-я) и НММ (2-я) в соответствии с критериями МКГБ-3: наличие приступов мигрени с аурой или без ауры за два дня до менструации или в течение первых трех дней менструации на протяжении двух менструальных циклов из трех. Проведено сравнение особенностей менструальной функции и гинекологической патологии в данных группах. В исследовании использованы критерии нарушения менструальной функции согласно новой классификации аномального маточного кровотечения, предложенной Международной федерацией гинекологии и акушерства в 2011 г. [14]. Аномальное маточное кровотечение характеризуется изменением регулярности и частоты менструаций, длительности кровотечения или количества теряемой крови. При этом нормальное менструальное кровотечение происходит каждые 24–38 дней и длится от трех до восьми дней включительно. Таким образом, частые менструации (полименорея) отмечаются при появлении следующей менструации менее чем через 24 дня, а редкие (олигоменорея) – более чем через 38 дней. Тяжелое менструальное кровотечение представляет собой чрезмерную кровопотерю, влияющую на качество физической, социальной и эмоциональной жизни женщины. Регулярные менструации могут отличаться на девять и менее дней от начала одного цикла и до начала следующего, но у женщин в возрасте от 26 лет до 41 года вариация данного диапазона ограничена семью днями.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы R с проверкой распределения выборочной совокупности тестом Шапиро–Уилка, гомогенности – критерием Барлетта, в зависимости от которых использовался критерий Стьюдента или тест Вилкоксона; анализ номинативных данных проводился с помощью точного критерия Фишера для малых выборок. Также использовались методы описательной статистики (среднее и стандартное отклонение – $M \pm SD$, минимальное и максимальное значения); число, доля и распределение для качественных переменных. Резуль-

таты считались значимыми при $p < 0,05$. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Сеченовском Университете.

Результаты. В группе МАМ пациентки были старше пациенток с НММ (>30 лет), но, учитывая слабую корреляцию, нами принято решение не нормализовывать группы по возрасту. Появление менструальных приступов часто сопутствует гормональным изменениям (менархе, роды, перименопауза), что предполагает возможное различие.

В группе МАМ чаще имелись сведения о назначении гормональных контрацептивов и тенденция к наличию диагноза «бесплодие» в анамнезе (табл. 1).

Сравнение менструальной функции и гинекологической коморбидности в исследуемых группах позволило выявить целый ряд различий клинических характеристик. Длительность менструации >8 и <3 дней – симптомы, присутствие которых свидетельствует в пользу аномальных по длительности менструаций. Данные изменения ни по отдельности, ни в комбинации не имеют особенностей распределения среди исследуемых групп. Тем не менее в группе МАМ достоверно чаще отмечалась длительность менструации >6 дней (36,4% против 4%; $p=0,0029$) в сравнении с группой НММ (табл. 2).

Как видно из представленных данных, более обильные менструации чаще встречались среди пациенток с МАМ по сравнению с пациентками с НММ, но достоверно не зависели от количества дней обильного менструального кровотечения. Обращает на себя внимание тенденция к преобладанию тяжелых менструальных кровотечений, ограничивающих социальную и физическую активность, среди пациенток с МАМ (29,5% против 8%; $p=0,0658$). Таким образом, несмотря на преобладание более обильных менструальных кровотечений в группе МАМ, в данной группе отсутствует значимое увеличение распространенности тяжелых менструальных кровотечений.

По отдельности такие нарушения менструального цикла, как частые менструальные кровотечения (полименорея) и редкие менструальные кровотечения (олигоменорея), встречались в исследуемых группах без достоверных различий. В целом, аномальные по длительности менструальные циклы регистрировались равновероятно в обеих группах, несмотря на визуальное преобладание в группе МАМ (22,7% против 8%; $p=0,19$). Имеется тенденция к более частым нарушениям регулярности менструальной функции (задержка менструального кровотечения более чем на 7–9 дней в сравнении с предыдущим циклом за последние 3 мес) в группе МАМ (29,5% против 8%; $p=0,06$). В свою очередь, комбинация аномальных по длительности и регулярности менструальных циклов достоверно чаще встречается в группе МАМ (45,45% против 16%, $p=0,01$), что может свидетельствовать в пользу более выраженных гормональных изменений у пациенток данной группы.

Таблица 1. *Общая характеристика пациенток с МАМ и НММ*
Table 1. *General characteristics of patients with menstrual-related and non-menstrual migraine*

Показатель	Группа		p
	1-я – МАМ (n=44)	2-я – НММ (n=25)	
Возраст, годы, $M \pm SD$	36,6 $\pm$ 7,1	30 $\pm$ 8,97	$<0,01$
Среднее количество дней с мигренью в месяц до лечения, $M \pm SD$	11,68 $\pm$ 8,96	9,88 $\pm$ 8,87	0,27
Среднее количество дней с мигренью в месяц после лечения, $M \pm SD$	8,54 $\pm$ 3,12	3,43 $\pm$ 2,54	$<0,01$
Длительность анамнеза мигрени, годы, $M \pm SD$	15,6 $\pm$ 10,58	11,1 $\pm$ 10,8	0,26
Бесплодие, n (%)	12 (27,3)	2 (8)	0,06
Назначение гормональных контрацептивов в анамнезе, n (%)	29 (65,9)	7 (28)	$<0,01$

Особый интерес представляет анализ аменореи (отсутствия менструации на протяжении 3 мес) в анамнезе среди исследуемых групп, учитывая более частые нарушения длительности и регулярности менструальных циклов в группе МАМ. Тем не менее достоверных различий по наличию аменореи в анамнезе выявлено не было, что может быть связано с несколькими факторами: мультивариативной этиологией данного феномена, протективным эффектом на МАМ отсутствия менструаций (как лекарственно-индуцированной, так и аменореи другого генеза). Кроме того, частым симптомом аменореи может быть при синдроме поликистозных яичников, который ассоциирован с гормональными нарушениями (в том числе с увеличением уровня тестостерона, который оказывает относительный протективный эффект на приступы мигрени). По крайней мере, такой значимый эпизод нарушения менструального цикла в анамнезе, как аменорея, достоверно не увеличивает вероятность появления менструальной ассоциации мигренозных приступов.

В целом, в группе МАМ чаще встречаются более длительные и обильные менструальные кровотечения, однако, не достигающие критериев аномального маточного кровотечения по данным характеристикам, чаще отмечаются аномальные по длительности и регулярности менструальные циклы.

Боль внизу живота во время менструации считается значимым фактором риска МАМ, несмотря на малое количество проведенных исследований в данной области. Как представлено выше, частота присутствия умеренной боли внизу живота во время менструации достоверно не различалась между группами, но дисменорея, требующая ежемесячной купирующей терапии в виде нестероидных противовоспалительных препаратов, в группе МАМ регистрируется достоверно чаще, чем в группе НММ.

Согласно полученным нами результатам, при сравнении сопутствующих отдельных гинекологических нозологий среди пациенток, не использующих гормональную терапию, выявлено преобладание в группе МАМ пациенток с эстроген-ассоциированными заболеваниями: эндометриозом (43,2% против 8%; $p=0,0025$), миомой матки (20,45% против 0%; $p=0,02$). При анализе общей патологии, связанной с пролиферативным влиянием эстрогена (эндометриоз, миома матки, полип эндометрия), отмечено достоверное ее преобладание в группе пациенток с МАМ (59,09% против 12%; $p=0,000129$), причем данная ассоциация характерна и для группы МАМ, в которую включены пациентки, отмечавшие когда-либо МАМ ($p=0,0014$).

Обсуждение. Необходимость междисциплинарного ведения пациенток с МАМ и надлежащее внимание к лечению гинекологической патологии неоднократно обсуждались в литературе [15]. Клинические наблюдения показывают более высокую распространенность эндометриоза и миомы матки при МАМ с редкими приступами мигрени [12]. Тем не менее в некоторых исследованиях использование в качестве метода диагностики опросников и анкет не позволяет обнаружить более высокую распространенность нарушений менструальной функции при МАМ в сравнении с НММ [8, 9]. И только в 2021 г. появилось заключение зарубежных экспертов, указывающих на основную проблему оценки истинной ассоциации приступов мигрени с менструацией – высокую распространенность приема гормональной терапии за рубежом [16]. Например, в США около 60% женщин репродуктивного возраста в аналогичных исследованиях принимают гормональные контрацептивы [17]. Естественно, прием данных препаратов значительно изменяет течение самой мигрени, затрудняя оценку менструальной функции у таких пациенток [16, 18].

Таблица 2.

Характеристики менструальной функции и гинекологической патологии при МАМ и НММ, n (%)
 Table 2. *Menstrual cycle and gynecologic pathology characteristics in MRM and NMM, n (%)*

Показатель	Группа		p
	1-я – МАМ (n=44)	2-я – НММ (n=25)	
Длительность менструации >6 дней	16 (36,4)	1 (4)	0,002
Аномальные по длительности менструации:	3 (6,82)	1 (4)	1
	2 (4,5)	0	0,53
	1 (2,27)	1 (4)	1
Обильные менструации	19 (43,18)	2 (8)	0,002
Тяжелое менструальное кровотечение	13 (29,5)	2 (8)	0,06
Полименорея	9 (20,45)	2 (8)	0,30
Олигоменорея	1 (2,27)	0	1
Аномальные по длительности менструальные циклы	10 (22,7)	2 (8)	0,19
Нерегулярные менструации	13 (29,5)	2 (8)	0,06
Аномальные по длительности и регулярности менструальные циклы	20 (45,45)	4 (16)	0,01
Аменорея в анамнезе	8 (18,2)	2 (8)	0,30
Дисменорея	20 (45,45)	5 (20)	0,04
Эндометриоз	19 (43,2)	2 (8)	0,002
Миома	9 (20,45)	0	0,02
Полип эндометрия	6 (13,6)	1 (4)	0,40
Синдром поликистозных/мультифолликулярных яичников	0	3 (12)	0,04
Эстроген-ассоциированная патология (эндометриоз, миома, полип эндометрия)	26 (59,09)	3 (12)	0,0001

Результаты проведенного исследования указывают на наличие определенных особенностей менструальной функции среди пациенток с мигренью в репродуктивном периоде в зависимости от наличия истинных (на фоне естественного менструального цикла, без приема гормональных контрацептивов) менструально-ассоциированных приступов головной боли:

- 1) в группе МАМ в сравнении с НММ, при отсутствии достоверных отличий в отношении аномальной длительности менструации, достоверно чаще отмечается длительность $menses > 6$ дней;
- 2) при МАМ пациентки чаще отмечают более обильные менструации, имеется тенденция к наличию тяжелых менструальных кровотечений, ограничивающих социальную и физическую активность;
- 3) за исключением аменореи, у пациенток, страдающих МАМ, чаще регистрируются аномальные по длительности и регулярности менструальные циклы;
- 4) при МАМ чаще встречается ежемесячная боль внизу живота во время менструации, требующая применения обезболивающих препаратов (дисменорея).

Перечисленные особенности менструальной функции у женщин с МАМ (а именно: увеличение длительности и обильности менструации, дисменорея) могут указывать на проявление системной или локальной гиперэстрогении [19–22]. В свою очередь, для патогенеза МАМ полученные данные могут иметь особое значение: более высокий системный/локальный уровень эстрогена, возможно, обуславливает более выраженное перименструальное его снижение и, таким образом, увеличивает риск провокации приступа ММ [15]. Кроме того, особенности функционирования рецепторов эстрогена, возможно, обуславливают более выраженное снижение болевого порога в период перименструального окна [23, 24].

Таким образом, в группе МАМ часто наблюдаются изменения, возможно, являющиеся следствием и единым механизмом патогенеза повышенной чувствительности к эндогенному триггеру — перименструальному снижению уровня эстрогена.

Присутствие или появление выраженной болезненности внизу живота при менструальном кровотечении (дисменорея) свидетельствует в пользу увеличения концентрации простагландинов, которые, как считается в настоящее время, участвуют в патогенезе ММ [10, 16]. Более того, согласно данным исследования А. Abreu-Sanchez и соавт. [11], у пациенток с менструальной головной болью в 31,75 раза чаще имеется вторичная дисменорея ($p < 0,01$).

Поэтому, учитывая увеличение представленности гинекологической патологии при вторичной дисменорее, можно предположить аналогию с полученными нами результатами: наличие менструальных симптомов эстроген-ассоциированной гинекологической патологии или явной эстроген-ассоциированной гинекологической патологии, дисменореи увеличивает вероятность появления гормонального триггера мигрени.

В настоящее время считается, что в патогенезе инициации приступа мигрени существенная роль принадлежит изменению паттерна активности нейронных связей гипоталамо-таламо-стволового круга [25, 26]. Учитывая выявленные особенности менструального цикла и гинекологической коморбидности в группе МАМ, можно предположить, что наличие дисфункции центрального механизма регуляции репродуктивной системы на уровне гипоталамуса увеличивает вероятность наличия МАМ. По-видимому, дисфункция центрального механизма регуляции репродуктивной системы может проявиться как в виде исключительно одного триггера, так и в комбинации с более распространенными триггерами мигрени, а при частых приступах головной боли, влияющих на изменение активности нейронов гипоталамуса, и вовсе быть вторичной. Поэтому изучение особенностей менструального цикла и эстроген-ассоциированной патологии расширяет и уточняет механизм формирования клинических проявлений менструальных форм мигрени, в особенности формирования гормонального триггера приступов головной боли, а также роль гипоталамо-гипофизарной системы в их патогенезе.

Заключение. Впервые при исследовании клинических особенностей и коморбидности МАМ в сравнении с НММ показано превалирование эстроген-ассоциированных менструальных симптомов у пациенток с МАМ. Более высокая распространенность нарушений менструальной функции и гинекологической патологии при МАМ в данном случае нуждается в подтверждении дальнейшими более крупными исследованиями, вероятно, с применением цифровых платформ оценки менструального паттерна приступов мигрени, в более узком возрастном диапазоне.

В связи с опубликованными рекомендациями консенсуса Европейской федерации головной боли и Европейского общества контрацепции и репродуктивного здоровья, рассматривающими возможность терапии ММ с помощью гормональных препаратов [18], результаты проведенной работы актуализируют дополнительные возможности лечения пациенток с МАМ, учитывая фактор гинекологической коморбидности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buse DC, Fanning KM, Reed ML. Life with Migraine, Effect on Relationships, Career and Finances, and Overall Health and Well-Being: Results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286–99. doi: 10.1111/head.13613
2. Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia*. 2019;39(2):296–305. doi: 10.1177/0333102418786266
3. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76–87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. IHS The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
5. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355–5. doi: 10.1212/WNL.22.4.355

6. Petrovski BE, Vetvik KG, Lundqvist C, Eberhard-Gran M. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):27. doi: 10.1186/s10194-018-0853-3
7. Ansari T, Lagman-Bartolome AM, Monsour D, Lay C. Management of Menstrual Migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(10):1-6. doi: 10.1007/s11910-020-01067-x
8. Fernandez-Martinez E, Dolores M, Abreu-Sanchez A, et al. Menstrual migraine among Spanish university students. *J Pediatr Nurs*. 2020;56:e1-e6. doi: 10.1016/j.pedn.2020.06.013
9. Spierings EL, Padamsee A. Menstrual-cycle and menstruation disorders in episodic vs chronic migraine: an exploratory study. *Pain Med*. 2015;16(7):1426-32. doi: 10.1111/pme.12788
10. Mannix LK. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Jun;17(5):879-91. doi: 10.1089/jwh.2007.0440
11. Abreu-Sanchez A, Parra-Fernandez ML, Onieva-Zafra MD, et al. Type of dysmenorrhea, menstrual characteristics and symptoms in nursing students in Southern Spain. *Healthcare (Basel)*. 2020 Aug 26;8(3):302. doi: 10.3390/healthcare8030302
12. Табеева ГР, Громова СА, Корешкина МИ. Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и неменструальной мигренью. *Проблемы женского здоровья*. 2013;8(3):44-51. [Tabeyeva GR, Gromova SA, Koreshkina MI. Gynecological pathology in patients with menstrual and non-menstrual migraines. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2013;8(3):44-51 (In Russ.)].
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, et al; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):692-701.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.022. Epub 2012 May 30.
14. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011. Epub 2011 Feb 22.
15. Witteveen H, van den Berg P, Vermeulen G. Treatment of menstrual migraine: multidisciplinary or mono-disciplinary approach. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):45. doi: 10.1186/s10194-017-0752-z. Epub 2017 Apr 17.
16. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):304-15. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30482-8. Epub 2021 Feb 15.
17. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache*. 2013 Feb;53(2):247-76. doi: 10.1111/head.12035
18. Sacco S, Merki-Feld GS, Egidius KL, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5
19. Huang JH, Duan H, Wang S, Wang YY. Estrogen 17 β -estradiol accelerates the proliferation of uterine junctional zone smooth muscle cells via the let7a/Lin28B axis in adenomyosis. *Mol Med Rep*. 2021;23(5):1-8. doi: 10.3892/mmr.2021.11976
20. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev*. 2005 Sep;57(3):359-83. doi: 10.1124/pr.57.3.6
21. Kurioka H, Takahashi K, Ueda T, et al. Endometriosis and uterine leiomyomata with ovarian granulosa cell tumour. *Hum Reprod*. 1998 May;13(5):1357-60. doi: 10.1093/hum-rep/13.5.1357
22. Uimari O, Järvelä I, Ryyänänen M. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(1):34-8. doi: 10.4103/0974-1208.82358
23. Li L, Liu R, Dong Z, et al. Impact of ESR1 gene polymorphisms on migraine susceptibility: a meta-analysis. *Medicine*. 2015 Sep;94(35):e0976. doi: 10.1097/MD.0000000000000976
24. Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ*. 2021 Feb 10;12(1):22. doi: 10.1186/s13293-021-00364-5
25. Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol*. 2018 Dec;14(12):699-710. doi: 10.1038/s41582-018-0098-4
26. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.06.2021/18.07.2021/23.07.2021

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.

Кириянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита

Котов С.В., Новикова Е.С., Котов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ; англ. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) — это группа аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы, объединенных клиническими проявлениями, среди которых чаще всего наблюдаются неврит зрительного нерва и поперечный миелит. В большинстве случаев патогенез ЗСОНМ связан с аутоантителами к аквапориному-4 (AQP4-IgG). Однако не менее чем у 10–20% пациентов с ЗСОНМ AQP4-IgG не выявляются. У данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). Также были описаны пациенты, серонегативные как по AQP4-IgG, так и по MOG-IgG. Целью нашего исследования была оценка результатов применения препарата ритуксимаб (РТМ) у больных ЗСОНМ для предупреждения повторных обострений и нарастания инвалидизации.

Пациенты и методы. В исследование вошли 27 пациентов с ЗСОНМ (9 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 20 лет до 51 года, получавших терапию РТМ в 2019–2021 гг. Протокол лечения предусматривал внутривенные инфузии РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й день, второй и последующие курсы (поддерживающая терапия) — внутривенные инфузии РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. Эффективность терапии оценивали по среднегодовой частоте обострений, по динамике изменения индекса по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), а также на основании динамики результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты и обсуждение. Среднегодовое количество обострений по группам до и через 18 мес после начала лечения составило: все пациенты ($n=27$) — $0,6 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,27$ ($p < 0,0001$); пациенты AQP4-IgG+ ($n=6$) — $1,1 \pm 0,9$ и $0,17 \pm 0,41$ ($p=0,028$); пациенты MOG-IgG+ ($n=14$) — $0,4 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,28$ ($p=0,001$); пациенты AQP4-IgG-, MOG-IgG- ($n=7$) — $0,8 \pm 0,4$ и $0,0 \pm 0,0$ ($p=0,018$). Индекс EDSS по группам до и через 18 мес после начала лечения составил: все пациенты — $4,5$ [3,25; 6,0] и $4,0$ [3,0; 5,75] ($p=0,679$); AQP4-IgG+ — $3,5$ [2,625; 4,75] и $3,5$ [2,5; 4,5] ($p=0,869$); MOG-IgG+ — $5,5$ [3,75; 6,5] и $5,5$ [2,75; 6,25] ($p=0,465$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- — $4,0$ [3,75; 5,25] и $3,5$ [3,0; 3,5] ($p=0,043$). За период наблюдения были зарегистрированы два клинических обострения: одно — у пациента AQP4-IgG+ и одно — у пациентки MOG-IgG+. В результате отмечено статистически значимое снижение среднегодового числа обострений во всех группах. Показатель инвалидизации за период наблюдения не вырос, а у серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов он незначительно, но статистически значимо снизился. Мониторинг МРТ головного и спинного мозга в процессе терапии позволил обнаружить появление новых активных очагов лишь у двух пациентов, у которых были отмечены клинические обострения.

Закключение. Полученные данные позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности терапии больных ЗСОНМ РТМ, но при обязательном соблюдении полноценного предшествующего терапии обследования и мониторинге результатов терапии.

Ключевые слова: оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита; AQP4-IgG; MOG-IgG; ритуксимаб.

Контакты: Алексей Сергеевич Котов; alex-013@yandex.ru

Для цитирования: Котов СВ, Новикова ЕС, Котов АС. Анти-В-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-18-24

Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Kotov S.V., Novikova E.S., Kotov A.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) are a group of central nervous system autoimmune diseases characterized by similar clinical manifestations, optic neuritis, and transverse myelitis being the most frequent among them. In most cases, the pathogenesis of NMOSDs is associated with autoantibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG). However, AQP4-IgG is not detected in at least 10–20% of patients with NMOSDs. In this subgroup and in patients with isolated transverse myelitis or optic neuritis, IgG antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) were detected. Patients seronegative for both AQP4-IgG and MOG-IgG have also been described.

Objective: to evaluate rituximab (RTX) effectiveness in preventing relapses and disability in patients with NMOSDs.

Patients and methods. The study included 27 patients with NMOSDs (9 men and 18 women) aged 20–51 years who received RTX in 2019–2021. The treatment protocol included intravenous infusions of 1000 mg of RTX on the 1st and 15th days, the second and subsequent courses (maintenance therapy) — intravenous infusions of 1000 mg of RTX once every six months. Treatment effectiveness was assessed by the average annualized relapse rate, the median changes of the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and based on the magnetic resonance imaging (MRI) changes.

Results and discussion. The annualized relapse rate at baseline and 18 months after the start of treatment was: all patients ($n=27$) — 0.6 ± 0.3 and 0.07 ± 0.27 ($p < 0.0001$); AQP4-IgG+ patients ($n=6$) — 1.1 ± 0.9 and 0.17 ± 0.41 ($p=0.028$); MOG-IgG+ patients ($n=14$) — 0.4 ± 0.3 and 0.07 ± 0.28 ($p=0.001$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- patients ($n=7$) — 0.8 ± 0.4 and 0.0 ± 0.0 ($p=0.018$). The EDSS score at baseline and 18 months after the start of treatment was: all patients — 4.5 [3.25; 6.0] and 4.0 [3.0; 5.75] ($p=0.679$); AQP4-IgG+ — 3.5 [2.625; 4.75] and 3.5 [2.5; 4.5] ($p=0.869$); MOG-IgG+ — 5.5 [3.75; 6.5] and 5.5 [2.75; 6.25] ($p=0.465$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- — 4.0 [3.75; 5.25] and 3.5 [3.0; 3.5] ($p=0.043$). We observed two clinical relapses during the study period: one in an AQP4-IgG+ male and another one in a MOG-IgG+ woman. There was a significant decrease in the annualized relapse rate in all groups. The disability indicator did not increase during the study period, and in AQP4-IgG and MOG-IgG seronegative patients, it slightly but significantly decreased. Brain and spinal cord MRI monitoring during the treatment period revealed new active foci only in two patients with clinical relapses.

Conclusion. RTX treatment in NMOSDs is reasonably efficient and safe, but with the obligatory prior patient evaluation and monitoring of treatment results.

Keywords: neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders; AQP4-IgG; MOG-IgG; rituximab.

Contact: Aleksey Sergeevich Kotov; alex-013@yandex.ru

For reference: Kotov SV, Novikova ES, Kotov AS. Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-18-24

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — это группа рецидивирующих воспалительных аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), объединенных клиническими проявлениями, среди которых чаще всего наблюдаются: а) неврит зрительного нерва, грозящий нарушением зрения или слепотой; б) миелит с тяжелыми двигательными и чувствительными нарушениями, расстройством тазовых функций; в) поражение ствола мозга, проявляющееся глазодвигательными, координаторными и пирамидными нарушениями; г) поражение ствола мозга, проявляющееся стойкой тошнотой, рвотой, икотой (синдром area postrema); д) поражение головного мозга, включающее когнитивные, в том числе речевые, нарушения; е) диэнцефальные расстройства и нарколепсия. Считается, что в большинстве случаев патогенез ЗСОНМ связан с аутоантителами к аквапориному-4 (AQP4-IgG), наиболее распространенному водному каналу в ЦНС, расположенному преимущественно на отростках астроцитов. В патогенезе заболевания при этом, в отличие от рассеянного склероза (РС), мишенью аутоантител являются не миелинизированные волокна ЦНС, а астроциты, поэтому данная разновидность ЗСОНМ, синдром Девика, считается астроцитопатией; демиелинизация является вторичным процессом. Основные зоны поражения предпочтительно затрагивают области с высокой экспрессией AQP4 [1–3].

Однако не менее чем у 10–20% пациентов с ЗСОНМ не выявляются AQP4-IgG. Недавние исследования показали, что у данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG), таким образом, этот вариант ЗСОНМ можно охарактеризовать как олигодендроцитопатию с демиелинизацией [4–6]. По мнению L. Pandit и соавт. [7], у пациентов с наличием MOG-IgG клиническими проявлениями были рецидивирующие оптические невриты и миелиты, причем чаще, чем при ЗСОНМ, ассоциированных с AQP4-IgG, наблюдали поражение пояснично-крестцового отдела. Как и при AQP4-IgG-положительных ЗСОНМ, число страдающих женщин более чем вдвое выше числа мужчин. По данным D.K. Sato и соавт. [8], стволовая симптоматика в виде синдрома area

postrema не характерна для таких пациентов. MOG-IgG выявлялся у больных с острым и рецидивирующим рассеянным энцефаломиелитом.

У серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов, по наблюдениям Н. Cross и соавт. [9], в начале заболевания картина изолированного миелита возникала почти в три раза чаще (57%), чем оптического неврита (20%). Многоочаговое поражение в дебюте также чаще наблюдалось у серонегативных пациентов, у них же при сходном уровне инвалидизации отмечен худший ответ на терапию глюкокортикоидами.

Общей чертой ЗСОНМ, как ассоциированных с AQP4-IgG и MOG-IgG, так и серонегативных, является быстрое прогрессирование неврологического дефицита в результате повторяющихся обострений. Терапия обострений ЗСОНМ представляет собой использование высоких доз глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии, применение плазмафереза, введение нормального человеческого иммуноглобулина. Для предупреждения повторных обострений решающее значение имеет длительная иммуносупрессия [10–12].

Целью нашего исследования была оценка результатов применения препарата ритуксимаб (РТМ) у больных ЗСОНМ для предупреждения повторных обострений и нарастания инвалидизации.

Пациенты и методы. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике при Московской областной научно-исследовательской клинике им. М.Ф. Владимирского (13.06.2019, протокол № 8). Исследование носило проспективный характер. Под нашим наблюдением были 27 пациентов с ЗСОНМ (9 мужчин и 18 женщин в возрасте от 20 лет до 51 года), получавших терапию РТМ в 2019–2021 гг.

Все пациенты соответствовали критериям включения:

- подписанное информированное согласие;
- возраст старше 18 лет;
- соответствие критериям диагностики ЗСОНМ (серопозитивного или серонегативного) [3];
- отсутствие клинических и определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков обострения заболевания в течение последних 30 дней;

- отсутствие отклонений в результатах предварительного обследования следующими методами:
 - рентген органов грудной клетки и диаскин-тест, консультация фтизиатра не менее чем за 6 мес перед госпитализацией;
 - развернутый клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом лимфоцитов (абсолютное количество) за 10 дней до госпитализации;
 - биохимический анализ крови (уровни креатинина, аланин- и аспартатаминотрансферазы) за 10 дней до госпитализации;
 - общий анализ мочи за 10 дней до госпитализации;
 - серологические исследования на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис (3 мес);
 - иммуноферментный анализ крови на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (IgG и IgM), вирус *varicella zoster* (IgG и IgM);
 - результаты исследования олигоклональных антител цереброспинальной жидкости;
 - результаты исследования крови на AQP4-IgG (лаборатория ИНВИТРО) и MOG-IgG (лаборатория Научного центра неврологии);
 - фенотипирование В-лимфоцитов (основные субпопуляции);
 - при наличии любого онкологического заболевания – консультация онколога по поводу возможности проведения анти-В-клеточной терапии;
 - заключение гинеколога, маммография для пациенток старше 40 лет.

Критериями не включения были:

- наличие отклонений в результатах предварительного обследования, повышающее риски неблагоприятных явлений при проведении терапии РТМ;
- легочная недостаточность в анамнезе;
- декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия, аритмия, артериальная гипертензия, пороки сердца);
- наличие соматической патологии в стадии декомпенсации;
- нейтропения ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$);
- тромбоцитопения ($<75,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- наличие лихорадочного синдрома.

Критерии исключения из исследования:

- несоблюдение протокола исследования;
- отклонение от протокола исследования.

В течение всего периода наблюдения (перед началом терапии, через 6, 12, 18 и 24 мес от начала терапии) пациентам проводились исследования: 1) физикальное обследование; 2) МРТ головного мозга; 3) обследование по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS); 4) общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, фенотипирование В-лимфоцитов.

Протокол лечения представлял собой следующую схему: первый курс (индукционная терапия) – внутривенные инфузии РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й день, второй и последующие курсы (поддерживающая терапия) – внутривенные инфузии РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. Для контроля безопасности терапии проводили оценку витальных показателей, развернутый клинический анализ крови (с дифференцированным подсчетом лимфоцитов (абсолютное количество), биохимический анализ крови (уровни креатинина, аланин- и аспартатаминотрансферазы), общий анализ мочи за 10 дней до госпитализации не реже 1 раза в 3 мес, в том числе перед каждым введением РТМ. МРТ головного мозга выполняли до начала терапии, затем – каждые 6 мес наблюдения. Срок наблюдения пациентов – от 12 до 24 мес (в среднем – $18,4 \pm 3,2$ мес).

Эффективность терапии оценивали: 1) по среднегодовой частоте обострений; 2) по динамике изменения индекса по EDSS; 3) на основании динамики результатов МРТ.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ BioStat Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), категориальные порядковые – в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия д'Агостино–Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты. Все 27 включенных в исследование пациентов соответствовали критериям диагностики ЗСОНМ [3]. Шесть из них были AQP4-IgG+, 14 – MOG-IgG+, семь пациентов были серонегативны по AQP4-IgG и MOG-IgG. Все пациенты полностью выполнили все процедуры исследования. В процессе терапии не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Клинические проявления заболевания приведены в табл. 1.

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, наиболее частым проявлением ЗСОНМ были клинические признаки миелита, у 18 пациен-

Таблица 1. Клинические проявления ЗСОНМ у обследованных больных
Table 1. NMOSDs clinical features in the study population

Проявление	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)	Всего (n=27)
Оптический неврит	5	4	4	13
Миелит	5	9	7	21
Церебральный синдром	1	13	6	20
Гипоталамический синдром		7	2	9
Стволовой синдром	1	2	1	4
Синдром area postrema		1		1

тов выявлялась клиническая картина поперечного миелита, включающая двусторонние проводниковые пирамидный и сенсорный дефицит и тазовые нарушения. У половины больных выявлен оптический неврит, причем у шести — двусторонний. Церебральный синдром в виде изменения уровня сознания, когнитивных расстройств, пирамидных и сенсорных выпадений чаще выявлялся у серопозитивных по MOG-IgG пациентов. У них же обнаруживался и гипоталамический синдром, однако «классического» проявления в виде нарколепсии не наблюдалось, отмечались эпизоды гиперсомнии и бессонницы, дисфункция гемодинамики, гипергидроз и др. Клинические проявления синдрома area postrema были отмечены лишь у одного пациента, хотя гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях периепендимальные очаги в области IV желудочка в стволе мозга и мозжечке были выявлены у пяти больных.

В табл. 2 приведена общая характеристика обследованных пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, большинство пациентов были женского пола (соотношение мужчин и женщин — 1:2). Возраст пациентов на момент обращения в Московский областной центр рассеянного склероза (МОЦРС) находился в пределах от 20 лет до 51 года.

Лишь у одной пациентки заболевание дебютировало в 17-летнем возрасте, у трех больных — на втором, у 10 — на третьем, у 13 — на четвертом десятилетии жизни, при этом самый поздний дебют отмечен в 39 лет. Срок от начала болезни до обращения в МОЦРС у 12 пациентов составил 1–2 года, у девяти — 3–9 лет, у шести — свыше 10 лет, при этом наибольшая длительность зарегистрирована у пациентов MOG-IgG+, у них же отмечен и самый высокий уровень инвалидизации. Число обострений в период, предшествующий началу анти-В-клеточной терапии, было от одного до восьми, причем наибольшим этот показатель был у AQP4-IgG+ пациентов.

Результаты терапии пациентов с ЗСОНМ представлены в табл. 3.

За 18-месячный период наблюдения за 27 пациентами с ЗСОНМ были зарегистрированы два клинических обострения: одно — у пациента AQP4-IgG+ и одно — у пациентки MOG-IgG+. В результате отмечено статистически значимое снижение среднегодового числа обострений как в общей группе, так и у пациентов AQP4-IgG+, MOG-IgG+ и серонегативных по этим антигенам. Показатель инвалидизации за период наблюдения не возрос, а у серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG пациентов он незначительно, но статистически значимо снизился.

Таблица 2. *Общая характеристика обследованных пациентов с ЗСОНМ*

Table 2. *General characteristics of the NMOSDs patients*

Показатель	Всего (n=27)	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)
Возраст, годы	35,9±8,2	34,2±6,4	38,9±7,1	31,6±10,0
Пол, м/ж	9/18	2/4	4/10	3/4
Возраст начала заболевания, годы	28,8±6,2	30,2±7,5	29,6±4,7	26,0±7,7
Длительность заболевания, годы	5,9±5,7	3,0±2,7	7,8±6,7	4,4±4,2
Возраст начала терапии, годы	34,5±8,1	33,2±6,1	37,2±7,2	30,3±9,9
Число обострений до начала терапии, всего	3,3±1,8	3,2±2,1	3,4±1,9	3,4±1,5
Среднегодовое число обострений до начала терапии	0,6±0,3	1,1±0,9	0,4±0,3	0,8±0,4
EDSS до начала терапии	4,5 [3,25; 6,0]	3,5 [2,625; 4,75]	5,5 [3,75; 6,5]	4,0 [3,75; 5,25]

Таблица 3. *Показатели среднегодового числа обострений и оценки по шкале EDSS у пациентов с ЗСОНМ, получавших терапию PTM*

Table 3. *Annualized relapse rate and EDSS scores in NMOSDs patients treated with RTX*

Показатель	Всего (n=27)	AQP4-IgG+ (n=6)	MOG-IgG+ (n=14)	AQP4-IgG-, MOG-IgG- (n=7)
Среднегодовое число обострений до начала терапии	0,6±0,3	1,1±0,9	0,4±0,3	0,8±0,4
Среднегодовое число обострений через 18 мес после начала терапии	0,07±0,27 (p<0,0001)	0,17±0,41 (p=0,028)	0,07±0,28 (p=0,001)	0,0±0,0 (p=0,018)
EDSS до начала терапии	4,5 [3,25; 6,0]	3,5 [2,625; 4,75]	5,5 [3,75; 6,5]	4,0 [3,75; 5,25]
EDSS через 18 мес после начала терапии	4,0 [3,0; 5,75] (p=0,679)	3,5 [2,5; 4,5] (p=0,869)	5,5 [2,75; 6,25] (p=0,465)	3,5 [3,0; 3,5] (p=0,043)

Примечание. p — уровень значимости различий между показателями до и через 18 мес после начала терапии PTM.

Мониторинг результатов МРТ головного и спинного мозга в процессе терапии позволил обнаружить появление новых активных очагов лишь у двух пациентов, у которых были отмечены клинические обострения.

Обсуждение. Несмотря на определенное сходство клинической картины и течения РС и ЗСОНМ, эти заболевания имеют различный патогенез, что определяет и разные подходы к терапии. После того как получили одобрение препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), были попытки их применения для лечения пациентов с ЗСОНМ. Однако было обнаружено, что такие ПИТРС, как интерферон β (ИФН β), натализумаб, финголимод, не только были неэффективны, но в ряде случаев приводили к ухудшению течения при AQP4-IgG+ ЗСОНМ [12, 13].

Несмотря на недостаточную изученность иммунологических механизмов этой группы заболеваний, было отмечено, что при РС выявлялся высокий уровень цитокинов, хемокинов и родственных молекул, высвобождаемых Th1-лимфоцитами, таких как интерлейкин 2 (ИЛ2), ИФН γ , ИЛ8, ИЛ15, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов и др. Однако у пациентов с ЗСОНМ, ассоциированным AQP4-IgG и MOG-IgG, в отличие от больных РС, выявлялось более выраженное усиление активности Th17-лимфоцитов и повышение уровней связанных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарно-стимулирующие колониеобразующие факторы), Th1-связанных цитокинов (ИФН γ и фактор некроза опухоли α), циркулирующих Т-регуляторных клеток (ИЛ10), причем такие изменения были обнаружены как у взрослых, так и у детей [14].

В экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что ИФН β был эффективен в отношении клинического течения Th1-индуцированного энцефаломиелита, но не оказывал влияния при Th17-индуцированном энцефаломиелите [15]. Вероятно, этими различиями патогенеза РС и ЗСОНМ объясняется неэффективность ПИТРС в отношении рецидивов ЗСОНМ.

Современный подход к терапии ЗСОНМ складывается из двух направлений: скорейшее купирование текущего обострения и предотвращение повторных обострений, ведущих к нарастанию инвалидизации. К первой линии терапии относится внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона — пульс-терапия по 1000 мг/сут в течение 3–5 дней, при необходимости доза может быть увеличена до 2000 мг/сут. При недостаточной эффективности возможно использование обменного переливания плазмы (ОПП) в объеме 30–40 мл/кг массы тела или иммуносорбция, от трех до восьми сеансов. При неэффективности пульс-терапии при предыдущем обострении ОПП становится методом выбора [16–18]. В небольшом числе наших наблюдений при тяжелых инвалидизирующих обострениях с картиной поперечного миелита использовали чередование ОПП и пульс-терапии, что повышало шансы достижения положительной динамики при раннем начале терапии [4, 10].

Длительная иммуносупрессия применяется для предупреждения рецидивов ЗСОНМ. Имеется опыт применения азатиоприна по 2–3 мг/кг в день, изолированно или в сочетании с преднизолоном 30–60 мг/сут, в течение не менее 6–9 мес, микофенолата мофетила 1000–3000 мг/сут

в сочетании с преднизолоном 30 мг/сут, РТМ (индукционная терапия 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с двухнедельным перерывом, затем — поддерживающая терапия). Отмечено, что терапия РТМ была более эффективна в отношении предупреждения рецидива ЗСОНМ, чем применение азатиоприна или микофенолата мофетила [19, 20]. Наши наблюдения также подтверждают недостаточную эффективность терапии азатиоприном, длительного приема глюкокортикоидов и введения нормального человеческого иммуноглобулина в адекватных дозах для поддержания ремиссии ЗСОНМ [4, 10].

Недавно были проведены международные многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые клинические испытания трех моноклональных антител (мАТ) для лечения ЗСОНМ. Было показано, что сатрализумаб, гуманизированное мАТ к рецептору ИЛ6, снижало риск обострения у AQP4-IgG-серопозитивных и -серонегативных пациентов с ЗСОНМ [21]. Экулизумаб, рекомбинантное гуманизированное мАТ к иммуноглобулину IgG2/4k, который связывается с C5-компонентом комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток, существенно уменьшал риск повторных обострений у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов по сравнению с плацебо [22]. Инебилизумаб — гуманизированное мАТ к поверхностному антигену CD19 на В-лимфоцитах. В отличие от РТМ, действующего на CD20-рецепторы, инебилизумаб истощает более широкий спектр В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки, и поэтому, вероятно, более эффективно ингибирует продукцию AQP4-IgG [23].

Пациентам с ЗСОНМ, серонегативным по AQP4-IgG и MOG-IgG, а также в случаях наличия клинических и МРТ-признаков как РС, так и ЗСОНМ, многие эксперты склонны рекомендовать иммуносупрессивную терапию, а не ПИТРС [24].

В настоящее время существует немало исследований, показавших эффективность использования анти-В-клеточной терапии у пациентов с AQP4-IgG-серопозитивным нейрооптикомиелитом. РТМ представляет собой мАТ против CD20, поверхностного антигена, который в основном экспрессируется на В-лимфоцитах. Первоначально препарат был разработан для лечения В-клеточной лимфомы, поскольку он истощает пул В-клеток периферической крови и костного мозга. Впоследствии истощение В-клеток было признано эффективным против ряда аутоиммунных заболеваний, а также для предотвращения обострений у пациентов с ЗСОНМ. С тех пор о применении РТМ вне показаний (off-label) сообщалось в ряде исследований, обзоров и метаанализов [25–27]. Позднее были предложены рекомендации по лечению ЗСОНМ, в которых РТМ рассматривался в качестве средства терапии первой линии [28].

В нашем сравнительно небольшом по объему исследовании были представлены пациенты с ЗСОНМ, серопозитивные по AQP4-IgG и MOG-IgG, а также серонегативные по этим антигенам. Учитывая полиморфизм клинических проявлений, данных нейровизуализации и лабораторных показателей, следует согласиться с N. Borisov и соавт. [12], а также O. Schmetzer и соавт. [29], полагающими, что под названием «ЗСОНМ» объединены не-

сколько независимых, различных по патогенетическим механизмам заболеваний. Общим между ними, очевидно, является вовлечение аутоиммунных механизмов, что оправдывает применение РТМ для предупреждения повторных обострений.

В результате проведенного исследования было получено значительное снижение среднегодовой частоты обострений, которое во всех группах было статистически значимо. Не будем высказываться о большей или меньшей эффективности терапии РТМ в зависимости от типа выявленных у конкретных больных иммунных нарушений, поскольку число включенных в исследование пациентов было невелико. Тем не менее уровень инвалидизации, оцененный по EDSS, на протяжении 18–24 мес наблюдения не изменился. Отметим также хорошую переносимость терапии РТМ и от-

сутствие серьезных нежелательных явлений у наблюдавшихся нами пациентов.

Заключение. При терапии РТМ у больных с ЗСОНМ, направленной на предупреждение повторных обострений заболевания, было выявлено статистически значимое снижение среднегодовой частоты обострений по сравнению с периодом до начала терапии, при этом уровень инвалидизации больных за период наблюдения оставался стабильным. Такие результаты были достигнуты как у серопозитивных по AQP4-IgG и MOG-IgG, так и у серонегативных пациентов. Полученные данные позволяют говорить о достаточной эффективности и безопасности терапии больных с ЗСОНМ РТМ, но при обязательном соблюдении полноценного предшествующего лечению обследования и мониторинге результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2013 Jan 15;10:8. doi: 10.1186/1742-2094-10-8
- Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014 Jan;24(1):83-97. doi: 10.1111/bpa.12099
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Котов АС. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88 [Kotov AS. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):84-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88 (In Russ.)].
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):276-83. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5857
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280. doi: 10.1186/s12974-016-0718-0
- Pandit L, Sato DK, Mustafa S, et al. Serological markers associated with neuromyelitis optica spectrum disorders in South India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Oct-Dec;19(4):505-9. doi: 10.4103/0972-2327.192389
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000101
- Cross H, Sabiq F, Ackermans N, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Positive Patients in a Multi-Ethnic Canadian Cohort. *Front Neurol*. 2021 Jan 12;11:525933. doi: 10.3389/fneur.2020.525933. eCollection 2020.
- Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелева МВ, Бунак МС. Расстройства из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 [Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, Bunak MS. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):385-94. doi: 10.1097/WCO.0000000000000694
- Borisov N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018 Oct 23;9:888. doi: 10.3389/fneur.2018.00888. eCollection 2018.
- Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконевромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LS, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
- Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al; GJCF-CC&BR. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002
- Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):927-36. doi: 10.1136/jnnp-2018-317969. Epub 2018 Jun 6.
- Axtell RC, Raman C, Steinman L. Type I interferons: beneficial in Th1 and detrimental in Th17 autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Apr;44(2):114-20. doi: 10.1007/s12016-011-8296-5
- Kleiter I, Gahlen A, Borisov N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
- Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/1352458515581438. Epub 2015 Apr 28.
- Ellwardt E, Ellwardt L, Bittner S, Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Apr 25;5(4):e463. doi: 10.1212/NXI.0000000000000463. eCollection 2018 Jul.
- Evangelopoulos ME, Andreadou E, Koutsis G, et al. Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring. A six-year follow-up. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:92-6. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.016. Epub 2016 Nov 10.

21. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
22. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
23. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
24. Jurynczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, et al. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):140-9. doi: 10.1007/s00415-015-7952-8. Epub 2015 Nov 3.
25. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
26. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1342-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637
27. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019 Mar 6;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2
28. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al; NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Apr;174(4):255-64. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005. Epub 2018 Mar 30.
29. Schmetzer O, Lakin E, Roediger B, et al. Anti-aquaporin 4 IgG Is Not Associated With Any Clinical Disease Characteristics in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2021;12:635419. doi: 10.3389/fneur.2021.635419

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.05.2021/3.07.2021/7.07.2021

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.

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>
Котов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G

Цыганенко О.В.¹, Волкова Л.И.^{1,2}, Алашеев А.М.¹

¹ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург;

²кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО

«Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

¹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

В последнее десятилетие зарегистрирован рост частоты инсультов среди молодых людей. Одним из факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) признается носительство полиморфизма A66G гена метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Клинические особенности ИИ у носителей полиморфизма MTRR A66G в настоящее время не изучены.

Цель исследования — изучить клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма MTRR A66G.

Пациенты и методы. В исследование включен 141 пациент с ИИ в молодом возрасте, проходивший лечение на базе неврологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1. У всех пациентов определен полиморфизм MTRR A66G методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Носителями полиморфизма MTRR A66G являются 83,7% пациентов с ИИ, развившимся в молодом возрасте. У лиц с полиморфизмом MTRR A66G достоверно чаще встречается артериальная гипертензия ($p=0,029$). Уровень протеина C статистически значимо ниже среди лиц с мутацией MTRR A66G ($p=0,001$).

Заключение. Большинство пациентов с ИИ в молодом возрасте являются носителями полиморфизма MTRR A66G. Необходимо включение исследования полиморфизма MTRR A66G в алгоритм диагностики при инсульте у молодых.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте; артериальная гипертензия; протеин C; метионин-синтаза-редуктаза A66G.

Контакты: Ольга Владимировна Цыганенко; tsyganenko.olga@mail.ru

Для цитирования: Цыганенко ОВ, Волкова ЛИ, Алашеев АМ. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29

Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients

Tsyganenko O.V.¹, Volkova L.I.^{1,2}, Alasheev A.M.¹

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg; ²Department of Nervous System Diseases, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ²3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia

In the past decade, stroke incidence in younger adults increased. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is one of the risk factors for ischemic stroke (IS). However, clinical features of IS in MTRR A66G polymorphism are not yet studied.

Objective: to investigate clinical features of IS in MTRR A66G polymorphism.

Patients and methods. One hundred forty-one younger patients with IS, hospitalized in the neurological department of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, were included in the study. MTRR A66G polymorphism was detected by the real-time polymerase chain reaction in all participants.

Results and discussion. MTRR A66G polymorphism was present in 83.7% of younger patients with IS. Participants with MTRR A66G polymorphism had a significantly higher prevalence of arterial hypertension ($p=0.029$). In addition, protein C level was significantly lower in patients with MTRR A66G mutation ($p=0.001$).

Conclusion. The majority of younger patients with IS have MTRR A66G polymorphism. Therefore, the inclusion of MTRR A66G polymorphism screening in the diagnostic algorithm of stroke in young adults seems necessary.

Keywords: ischemic stroke in young adults; arterial hypertension; protein C; Methionine synthase reductase A66G.

Contact: Olga Vladimirovna Tsyganenko; tsyganenko.olga@mail.ru

For reference: Tsyganenko OV, Volkova LI, Alasheev AM. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and ischemic stroke in younger patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29

Инсульты принято считать заболеваниями людей старшего возраста. Однако в последнее десятилетие зарегистрирован рост частоты развития инсульта среди молодых до 40% [1–4]; в 20–25% случаев установить причину традиционными методами диагностики не удастся. Одним из факторов риска (ФР) ишемического инсульта (ИИ) у молодых признается носительство полиморфизма гена метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) A66G [5, 6]. Фермент *MTRR* является катализатором реметилирования гомоцистеина в метионин, при его мутации активность фермента снижается в 4 раза [7]. Клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма *MTRR* A66G в настоящее время не изучены.

Цель исследования — изучить клинические особенности ИИ при носительстве полиморфизма *MTRR* A66G.

Пациенты и методы. Проведено обсервационное исследование типа «случай-контроль». Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации, данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациентов с ИИ в молодом возрасте ($n=141$), проходивших лечение на базе неврологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1 за период с 1 января 2013 г. по 1 сентября 2018 г. Для определения этиологии инсульта проведены ряд исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой липидного спектра, исследование гликемического профиля, коагулограмма, определение генетических маркеров тромбофилии, волчаночного антикоагулянта, антител к экстрагируемому нуклеарному антигену, к кардиолипину, цитоплазме нейтрофилов, исследование онкомаркеров (альфа-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген, СА-125, СА19-9), электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, эхокардиография с пузырьковым контрастированием, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, ультразвуковая доплерография с эмболодетекцией, компьютерная томография (КТ) головного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная ангиография магистральных артерий головы.

У всех пациентов исследовался полиморфизм *MTRR* A66G методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [8] с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). В качестве материала для исследования использовалась периферическая кровь. Для получения ДНК из анализируемого материала использовались комплекты реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). Уровень гомоцистеина определен методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах [9] у 29 (20,57%) пациентов. Гомоцистеин исследовали в позднем восстановительном периоде ИИ, в связи с чем не удалось определить его у всех пациентов, он определен у 29 (20,57%) обследованных.

Критерии включения в исследование:

- достоверный диагноз ИИ, подтвержденный клинически и по данным нейровизуализации (КТ и/или МРТ);
- молодой возраст (от 18 до 44 лет — по классификации Всемирной организации здравоохранения);

- проведение исследования на мутации генов ферментов фолатного цикла во время госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- ИИ другой определенной этиологии (по классификации TOAST), отличной от атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного подтипов;
- криптогенный подтип ИИ по классификации TOAST в случае выявления двух и более возможных причин.

Графический метод с последующим использованием теста Шапиро–Уилка применялся для оценки соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения. При подчинении данному закону для проверки статистической гипотезы о равенстве средних показателей в группах использовался критерий Стьюдента. При отсутствии подчинения закону нормального распределения для оценки различий между выборками использовался критерий Манна–Уитни. Качественные признаки описаны в виде доли в процентах с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для каждой категории. Для сравнения долей в выборках использовался точный критерий Фишера. Для всех сравнений использовались двусторонние тесты. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office 2010 г. (Microsoft, США), Gretl 1.9.92 (свободно распространяемое программное обеспечение от независимого сообщества программистов).

Результаты. Среди 141 пациента атеротромботический подтип имели 30 (21,28%), кардиоэмболический — 35 (24,28%), лакунарный — 36 (25,53%), криптогенный — 40 (28,37%). Носителями мутации *MTRR* A66G были 118 (83,7%) больных, они составили основную группу. Полиморфизм *MTRR* A66G не был выявлен у 23 (16,3%) пациентов, они были включены в контрольную группу.

Средний возраст пациентов, имевших мутацию *MTRR* A66G, составил $35,9 \pm 7,2$ года, а носителей дикого типа — $40,5 \pm 3,6$ года, носители мутации были значительно моложе лиц без мутации ($p=0,02$). Среди носителей мутации большинство составляли лица мужского пола — 71 (60,2%), аналогично в группе без мутации — 13 (56,25%) пациентов. Отягощенный по сердечно-сосудистой патологии анамнез имели около половины исследуемых в группе с мутацией — 56 (47,46%), среди носителей дикого типа отягощенный анамнез встречался реже — у 9 (39,13%), без статистически значимых различий между группами ($p=0,5$). Распространенность модифицируемых ФР инсульта в основной и контрольной группах представлена в табл. 1.

Все пациенты с определенным уровнем гомоцистеина оказались носителями полиморфизма *MTRR* A66G. Уровень гомоцистеина у них составил $10,26$ [7,46; 13,9] мкмоль/л. Анализ показателей коагулограммы в основной и контрольной группах представлен в табл. 2.

Обсуждение. Частота носительства полиморфизма *MTRR* A66G в здоровой популяции в зависимости от географического расположения следующая: 46% в Бразилии, 25% в Китае, 44% в Ирландии, 47% в Италии, 42–57% в США [10]. В российской популяции его носительство регистрируется с более высокой частотой — от 42,8 до

Таблица 1. Распространенность модифицируемых ФР среди носителей мутации *MTRR* A66G и дикого типа
 Table 1. Prevalence of modifiable risk factors among carriers of *MTRR* A66G mutation and in wild type

ФР	Носители мутации (n=118)		Носители дикого типа (n=23)		p
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
Злоупотребление алкоголем	5,9	2,39–12,22	4,4	0,11–24,22	1
Индекс массы тела >25	51,7	39,54–66,4	73,9	53,24–87,74	0,052
Артериальная гипертензия	72	54,54–89,07	47,8	23,87–85,57	0,029
Инфаркт миокарда	5,9	2,39–12,22	8,7	1,05–31,41	0,64
Аневризма межпредсердной перегородки	2,6	0,52–7,43	0	0	1
Открытое овальное окно	6,1	4,65–16,68	13,1	2,69–38,12	0,701
Инфекционный эндокардит	0,9	0,02–4,72	0	0	1
Дилатационная кардиомиопатия	1,7	0,21–6,12	0	0	1
Фибрилляция предсердий	2,6	0,52–7,43	0	0	1
Синдром слабости синусового узла	1,7	0,21–6,12	0	0	1
Сахарный диабет	5,9	2,39–12,22	13,1	2,69–38,12	0,367
Церебральный атеросклероз	24,6	16,46–35,3	30,4	12,24–62,71	0,603
Гипергомоцистеинемия	3,4	0,92–8,68	0	0	1

86,5% [10–13], причем на территории Свердловской области этот показатель наиболее высок [11]. Вопрос о носительстве данного полиморфизма среди лиц с инсультом изучен недостаточно. В нашем исследовании полиморфизм *MTRR* A66G был выявлен у большинства пациентов молодого возраста с ИИ – у 83,7%, а доля мутантных аллелей составила 57,45%. Показатель несколько выше, чем у пациентов детского возраста, проживающих на той же территории, с ИИ и транзиторной ишемической атакой, у

которых частота носительства полиморфизма *MTRR* A66G составила 74% [14]. Также в нашем исследовании доля мутантных аллелей была выше, чем по данным исследования на китайской популяции, где она составила 33,2% [5].

У носителей мутации *MTRR* A66G ИИ развился в более молодом возрасте, что имело достоверное отличие от пациентов без мутации и свидетельствовало о роли наследственного фактора в развитии инсульта.

Таблица 2. Показатели коагулограммы в группах сравнения
 Table 2. Coagulogram results in the studied groups

Показатель	Носители мутации (n=118)	Носители дикого типа (n=23)	p
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	31,2 [29,3; 34,6]	28 [27,2; 28,8]	0,06
Протромбиновое время, с	14,1 [13,4; 14,8]	13,9 [13,5; 14,9]	0,93
Протромбиновый тест по Квику, %	91,5 [85; 99,8]	96,5 [84,5; 102]	0,571
Международное нормализованное отношение, у. е.	1 [1,05; 1,11]	1,01 [0,99; 1,05]	0,685
Тромбиновое время, с	16,9 [16,1; 17,5]	17 [16,6; 17,4]	0,752
Фибриноген, г/л	3,44 [2,89; 3,97]	3 [2,8; 3,6]	0,174
Активность антитромбина III, %	101 [91; 109]	101 [98; 109]	0,404
Протеин С, %	110 [98,3; 120,3]	132 [109; 134]	0,001
Парус-тест, у. е.	1 [0,8; 1,3]	0,9 [0,7; 1,1]	0,499
Активность плазминогена, %	108 [100; 123]	99,5 [101; 124,5]	0,472
D-димер, мкг/мл	0,3 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,9]	0,075

По данным ряда авторов [15–17], носительство мутации *MTRR* A66G повышает уровень гомоцистеина, поэтому наиболее вероятный механизм патогенеза нарушений у носителей мутации *MTRR* A66G, выявленных в нашем исследовании, связан с более высоким уровнем гомоцистеина, хотя в большинстве случаев он не выходил за пределы референсных значений.

При изучении ФР инсульта получено, что артериальная гипертензия достоверно чаще встречалась среди носителей полиморфизма *MTRR* A66G. Исследования, посвященные влиянию носительства полиморфизма *MTRR* A66G на развитие артериальной гипертензии, ранее не проводились, но есть данные, свидетельствующие о повышении уровня артериального давления при увеличении концентрации гомоцистеина [18–21]. Патогенез этого объясняется тем, что гомоцистеин способен ингибировать фермент NO-синтетаза, а это уменьшает биодоступность оксида азота [22–24].

По данным показателей коагулограммы получено, что уровень протеина С был достоверно ниже среди носителей

мутации *MTRR* A66G, что можно объяснить свойством гомоцистеина ингибировать протеин С, которое было доказано еще в 90-е годы прошлого века и с тех пор не пересматривалось [25–27].

Ограничением проведенного исследования является его ретроспективность, что не позволило детально проанализировать данные наследственного анамнеза и определить уровень гомоцистеина в остром периоде инсульта; также отсутствовала возможность определения уровня гомоцистеина у всех исследуемых пациентов, что может объяснить низкий процент выявленных пациентов с гипергомоцистеинемией.

Заключение. Таким образом, у большинства пациентов, перенесших ИИ в молодом возрасте, выявлен такой ФР, как носительство полиморфизма *MTRR* A66G. Поэтому целесообразно рекомендовать включить исследование полиморфизма *MTRR* A66G в алгоритм патогенетической диагностики инсульта у молодых с целью проведения адекватных мер вторичной профилактики инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bejot Y, Bailly H, Durier J, et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391–e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
2. Stack CA, Cole JW. Ischemic stroke in young adults. *Curr Opin Cardiol.* 2018 Nov;33(6):594–604. doi: 10.1097/HCO.0000000000000564
3. Tibaek M, Dehlendor C, Jorgensen HS, et al. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 11;5(5):e003158. doi: 10.1161/JAHA.115.003158
4. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1781–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. Epub 2012 Oct 10.
5. Li D, Zhao Q, Zhang C, et al. Associations of *MTRR* A66G polymorphism and promoter methylation with ischemic stroke in patients with hyperhomocysteinemia. *J Gene Med.* 2020 May;22(5):e3170. doi: 10.1002/jgm.3170. Epub 2020 Feb 17.
6. Цыганенко ОВ, Волкова ЛИ, Алашеев АМ, Партылова ЕА. Генетическая предрасположенность к инсульту: роль мутаций генов ферментов фолатного цикла. *Уральский медицинский журнал.* 2016;(10):72–5. [Tsyganenko OV, Volkova LI, Alashev AM, Partlyova EA. Genetic predisposition to stroke: the role of gene mutations in folate cycle enzymes. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;(10):72–5 (In Russ.).]
7. Ren ZJ, Zhang YP, Ren PW. Contribution of *MTR* A2756G polymorphism and *MTRR* A66G polymorphism to the risk of idiopathic male infertility. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec;98(51):e18273. doi: 10.1097/MD.00000000000018273
8. Ota M, Fukushima H, Kulski JK, Inoko H. Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2857–64. doi: 10.1038/nprot.2007.407
9. Demuth K, Ducros V, Micheison S, et al. Evaluation of Advia Centaur automated chemiluminescence immunoassay for determining total homocysteine in plasma. *Clin Chim Acta.* 2004 Nov;349(1–2):113–20. doi: 10.1016/j.cccn.2004.06.012
10. Yadav U, Kumar P, Rai V. Distribution of Methionine Synthase Reductase (*MTRR*) Gene A66G Polymorphism in Indian Population. *Ind J Clin Biochem.* 2021 Jan;36(1):23–32. doi: 10.1007/s12291-019-00862-9. Epub 2019 Nov 30.
11. Демченко НС. Оценка полиморфизма генов фолатного цикла и ангиогенеза при неразвивающейся беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.03.10. Екатеринбург; 2015. 23 с. [Demchenko NS. *Ocenka polimorfizma genov folatnogo cikla i angiogeneza pri nerazvivayushchey beremennosti.* Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. 14.03.10. Ekaterinburg; 2015. 23 s. (In Russ.).]
12. Иванов АМ, Гильманов АЖ, Малиютина НН и др. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. *Анализ риска здоровью.* 2020;(4):137–46. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng [Ivanov AM, Gil'manov AZh, Malyutina NN, et al. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2020;(4):137–46. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.eng (In Russ.).]
13. Кулюцина ЕР, Левашова ОА, Денисова АГ и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области. *Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей.* 2016;18(2):640–5. [Kulyutsina ER, Levashova OA, Denisova AG, et al. Hyperhomocysteinemia and polymorphism of folate metabolism genes in healthy population of Penza region. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(2):640–5 (In Russ.).]
14. Львова ОА. Ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки у детей: клинические и молекулярно-генетические аспекты течения, прогнозирование исходов, тактика динамического наблюдения. Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.01.11. Екатеринбург; 2017. 249 с. [Lvova OA. *Ishemicheskie insulyty i tranzitornye ishemicheskie ataki u detey: klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty techeniya, prognozirovaniye iskhodov, taktika dinamicheskogo nablyudeniya.* Diss. ... dokt. med. nauk. 14.01.11 [Ischemic strokes and transient ischemic attacks in children: clinical and molecular genetic aspects of the course, predicting outcomes, tactics of follow-up. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. 14.01.11]. Ekaterinburg; 2017. 249 p. (In Russ.).]
15. Laraqui A, Allami A, Carrie A, et al. Influence of methionine synthase (*A2756G*) and methionine synthase reductase (*A66G*) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiologica.* 2006 Feb;61(1):51–61. doi: 10.2143/AC.61.1.2005140

16. Бурденый АМ, Логинов ВИ, Заварыкина ТМ и др. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017;53(5):526-40.
[Byrdenij AM, Loginov VI, Savarikina TM, et al. Molecular genetic disorders of folate homocysteine metabolism genes in the pathogenesis of a number of multifactorial diseases. *Genetika*. 2017;53(5):526-40 (In Russ.)].
17. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Aug;62(8):1010-21. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602810. Epub 2007 May 23.
18. Borges M, Hartwig F, Oliveira I, et al. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study. *J Clin Nutr*. 2016 Jan;103(1):39-49. doi: 10.3945/ajcn.115.116038. Epub 2015 Dec 16.
19. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, et al. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exper Hypertens*. 2017;39(2):160-7. doi: 10.1080/10641963.2016.1226888. Epub 2017 Mar 1.
20. Onyemelukwe OU, Maiha BB. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Ann Afr Med*. Jul-Sep 2019;18(3):143-52. doi: 10.4103/aam.aam_53_18
21. Wu H, Wang B, Ban Q, et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open*. 2018 Jun 19;8(6):e021103. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103
22. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12. doi: 10.1159/000437098. Epub 2015 Jul 18.
23. Wei YF, Dudman N, Perry M, et al. Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide *in vivo*. *Atherosclerosis*. 2002 Mar;161(1):169-76. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00654-2
24. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, et al. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharm*. 2003 Dec;43(12):1299-306. doi: 10.1177/0091270003258190
25. Пизова НВ, Пизов НА. Гипергомоцистемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017;(10):12-7.
[Pizova NV, Pizov NA. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(10):12-7 (In Russ.)].
26. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*. 1991 Dec;88(6):1906-14. doi: 10.1172/JCI115514
27. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*. 1990;75(4):895-901. doi: 10.1182/blood.V75.4.895.895

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.05.2021/21.06.2021/24.06.2021

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.

Цыганенко О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4867-9417>

Волкова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Алашеев А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет)

Гафаров В.В.^{1,2}, Суханов А.В.¹, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Денисова Д.В.¹, Гагулин И.В.^{1,2}, Гафарова А.В.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

^{1,2}Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить влияние стресса на рабочем месте на когнитивные функции (КФ) мужчин и женщин молодого возраста (25–44 лет) в открытой популяции г. Новосибирска.

Пациенты и методы. Объектом исследования стала случайная репрезентативная выборка населения г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет (скрининг 2013–2016 гг.) в рамках бюджетной темы №0541-2014-0004. Были обследованы лица в возрасте 25–44 лет: 463 мужчины (средний возраст – 35,94±5,957 года) и 546 женщин (средний возраст – 36,17±5,997 года). Для оценки стресса на работе у участников скрининга исследовались ассоциации КФ с такими стандартизированными вопросами, как: «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?», «Нравится ли Вам ваша работа?» и «Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?». Использовались тесты для оценки состояния КФ в условиях скрининга: проба на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия с последующим воспроизведением после интерферирующего задания, 1-й опыт пробы на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия, корректурная проба, тест исключения понятий «5-й лишний», тест на речевую активность в виде называния животных за 1 мин (Animal Naming Test).

Результаты и обсуждение. Выявлено ухудшение числа семантически опосредуемых ассоциаций среди тех респондентов, у кого за прошедший год не произошла смена специальности, а также среди респондентов, оценивающих свою ответственность на работе как «низкую». Установлено ухудшение словесно-логического мышления среди тех участников исследования, кто полагал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится», а также что ответственность на работе «низкая». Определено снижение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, продуктивности запоминания, а также ухудшение внимания среди лиц, испытывающих «незначительную» либо «среднюю» ответственность на рабочем месте.

Заключение. В исследовании продемонстрировано ухудшение КФ у лиц молодого возраста, испытывающих стресс на рабочем месте.

Ключевые слова: стресс на рабочем месте; когнитивная функция; когнитивные нарушения; популяция.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров; valery.gafarov@gmail.com

Для цитирования: Гафаров ВВ, Суханов АВ, Громова ЕА и др. Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36

Workplace stress and cognitive functions (a population based study of adults aged 25–44 years)

Gafarov V.V.^{1,2}, Sukhanov A.V.¹, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Denisova D.V.¹, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center «Research Institute of Cytology and Genetics», Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk; ²Collaborative

Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk

^{1,2}175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk 630089, Russia

Objective: to investigate the effect of workplace stress on cognitive functions of younger men and women (25–44 years) in an open population of Novosibirsk.

Patients and methods. The study included a representative sample of Novosibirsk population aged 25–44 years (2013–2016 screening) within the budgetary theme №0541-2014-0004. We screened individuals aged 25–44 years: 463 men, mean age 35.94±5.957 years, and 546 women, mean age 36.17±5.997 years. Association of workplace stress with cognitive functions were assessed with standardized questions such as: «Has your specialty changed over the past 12 years?», «Do you like your job?» and «How do you rate your work responsibility over the past 12 months?». Cognitive evaluation during screening period included: A.R. Luria 10-words learning task (immediate and delayed recall), Burdon's test, exclusion of concepts «5th extra», animal naming test.

Results and discussion. We observed a decrease in semantic associations number among the respondents who did not change their occupation over the past year and among respondents who assess their work responsibility as «low». Verbal logical reasoning was lower in the respondents who assumed that they «did not like» or «did not like at all» their job and also assessed their work responsibility as «low». Auditory verbal short-term memory, long-term memory, memorization productivity, and attention were worse in the participants who had either «insignificant» or «average» work responsibility.

Conclusion. Younger adults experiencing workplace stress have a decrease in cognitive functions.

Keywords: *workplace stress; cognitive functions; cognitive impairment; population.*

Contact: *Valery Vasilyevich Gafarov; valery.gafarov@gmail.com*

For reference: *Gafarov VV, Sukhanov AV, Gromova EA, et al. Workplace stress and cognitive functions (a population based study of adults aged 25–44 years). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):30–36. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36*

С увеличением продолжительности жизни когнитивные нарушения (КН) стали серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире [1]. В Западной Европе распространенность КН недавно была оценена на уровне почти 7% среди населения в возрасте старше 60 лет [2]. Поскольку до сих пор не существует специфичного лечения КН [3], первостепенное значение для эффективной первичной профилактики КН приобретают модифицируемые факторы риска [4]. Помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как курение, отсутствие физической активности и ожирение, и связанных с ними хронических неинфекционных заболеваний (например, артериальной гипертензии и сахарного диабета), стресс, в том числе на рабочем месте, определен как многообещающая отправная точка для первичной профилактики КН [4–6].

Стресс может оказывать пагубное влияние на структуру мозга и когнитивные функции (КФ) [7]. Атрофия гиппокампа связана с когнитивной дисфункцией у людей и животных [8]. Исследования показали, что острые стрессоры способны вызывать краткосрочные, но обратимые нарушения в задачах памяти, в то время как хронический стресс может привести к необратимой потере нейронов гиппокампа и КН [9]. Обусловленные стрессом последствия, включая КН, могут привести к снижению производительности труда или даже к травмам [10]. Стресс, связанный с работой, можно определить как процесс, в котором человек воспринимает потребности, связанные с работой, как нечто большее, нежели то, с чем он может справиться, и тем самым отрицательно влияет на психологическое и/или физиологическое состояние человека [11]. Люди, испытывающие длительный стресс, связанный с работой, часто жалуются на КН [12]. Они сообщают, что испытывают трудности с удержанием внимания, изучением нового и запоминанием планов и встреч. Кроме того, все большее число исследований показывает, что жалобы на КН, о которых сообщают пациенты, сопровождаются объективно измеряемыми нарушениями КФ при нейропсихологическом тестировании. Эти нарушения наиболее очевидны при комплексных тестах на устойчивое внимание, в частности, когда требуется умственный контроль, такой как подавление доминантных (преобладающих или спонтанных) реакций, и когда задача связана с нехваткой времени [13]. Принимая во внимание данные о неблагоприятном влиянии стресса на КФ, важно изучить этот вопрос.

Целью нашего исследования стало изучение влияния стресса на рабочем месте на КФ мужчин и женщин молодого возраста (25–44 лет) в открытой популяции г. Новосибирска.

Пациенты и методы. В рамках бюджетной темы №0541-2014-0004 были обследованы лица в возрасте 25–44 лет из случайной репрезентативной выборки населения г. Новосибирска (скрининг 2013–2016 гг.). Всего было обследовано 463 мужчины (средний возраст — 35,94±5,957 года) и 546 женщин (средний возраст — 36,17±5,997 года). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины.

Исследование состояния КФ в условиях скрининга включало в себя выполнение теста запоминания 10 слов по методике, предложенной А.Р. Лурия (унифицирована для целей скрининга) [14], с последующим воспроизведением их после интерферирующих заданий (припоминание); проведение корректурной пробы (буквенная модификация теста Бурдона, применяемая для целей скрининга), а также методики исключения понятий (словесный вариант теста) с фиксацией времени ее выполнения [15] (табл. 1).

Аналогичные методы выполнения корректурной пробы, ТРА и выполнения Теста запоминания 10 слов были апробированы при выполнении популяционного скрининга в рамках международного проекта НАРПЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе) [16]. Применение указанных тестов позволило оценить состояние памяти, концентрации внимания и особенностей мышления в условиях проведения популяционного скрининга.

Таблица 1. *Тесты, используемые при популяционном скрининге для оценки КФ у лиц молодого возраста*
Table 1. *Neuropsychological assement used in the population screening in younger adults*

Тест	Оцениваемые КФ
Проба на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия, с последующим воспроизведением после интерферирующего задания	Слухоречевая кратковременная память, долговременная память, продуктивность запоминания
Первый опыт пробы на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия	Внимание
Корректурная проба	Психомоторная скорость, стойкость и активность визуального внимания
ТИП «5-й лишний»	Мышление
ТРА в виде называния животных за 1 мин (Animal Naming test)	Семантически опосредуемые ассоциации

Примечание. ТРА — тест на речевую активность; ТИП — Тест исключения понятий.

Для оценки стресса на работе у участников скрининга исследовались ассоциации КФ с такими стандартизированными вопросами, как: «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?», «Нравится ли Вам Ваша работа?» и «Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?». Эти вопросы были предложены ранее для использования в международной программе ВОЗ MONICA («Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов») [17].

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью бесплатного (freeware) статистического пакета «R» с набором библиотек [18]. Нормальность распределения анализируемых количественных данных, таких, например, как баллы, полученные при психометрическом тестировании, определялись по тесту Колмогорова–Смирнова. Данные в таблицах представлены в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями [25-й; 75-й перцентили]. Категориальные показатели представлены в виде абсолютного и относительного значения (n, %). В ряде случаев для когнитивных факторов рассчитывали среднее арифметическое с 95% доверительным интервалом, в таблицах и тексте они представлены как М (95% ДИ). Различия считались достоверными при уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$) [19].

Результаты. В открытой популяции населения 25–44 лет были определены различия по КФ в зависимости от нали-

чия стрессорных факторов на рабочем месте. Для оценки стресса на работе исследовались ассоциации КФ с такими стандартизированными вопросами, как: «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?». Было выявлено ухудшение числа семантически опосредуемых ассоциаций среди тех респондентов, у кого за прошедший год не произошла смена специальности ($F=3,987$; $p < 0,05$; табл. 2).

Следующий вопрос, заданный респондентам, был: «Нравится ли Вам Ваша работа?». Определены статистически значимые связи этого вопроса с количеством правильно выбранных слов в ТИП. Установлено ухудшение словесно-логического мышления среди тех респондентов, кто отвечал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится» ($F=2,428$; $p < 0,05$; табл. 3).

С вопросом «Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?» было связано наибольшее количество когнитивных тестов: с непосредственным и отсроченным воспроизведением слов в тесте Лурия, а также с количеством животных, названных за 1 мин (табл. 4). Снижение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, а также продуктивности запоминания было установлено у лиц, испытывающих либо «незначительную», либо «среднюю» ответственность на рабочем месте, в сравнении с теми, чья ответственность на работе была «очень высокой» ($F=5,851$; $p < 0,001$). Кроме того, ухудшение внимания было выявлено в группах респондентов, полагавших, что ответствен-

Таблица 2. Ассоциация КФ и вопроса «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?» у лиц молодого возраста

Table 2. Associations of cognitive functions and the question «Has your specialty changed over the past 12 years?» in younger adults

Ответ на вопрос: «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 лет?»	Число опрошенных	Показатель КФ – ТРА: количество животных, названных за 1 мин					
		М	σ	S.E.	95% ДИ	F	p
Да	332	24,89	6,655	0,365	24,17–25,60	3,987	0,046
Нет	378	23,87	6,883	0,354	23,17–24,56		
Всего...	710	24,34	6,791	0,255	23,84–24,84		

Примечания. Здесь и далее: М – среднее арифметическое; σ – среднеквадратическое отклонение; S.E. – стандартная ошибка среднего.

Таблица 3. Ассоциация КФ и вопроса «Нравится ли Вам Ваша работа?» у лиц молодого возраста

Table 3. Associations of cognitive functions and the question «Do you like your job?» in younger adults

Ответ на вопрос: «Нравится ли Вам Ваша работа?»	Число опрошенных	Показатель КФ – ТИП: количество правильно выбранных слов					
		М	σ	S.E.	95% ДИ	F	p
Совсем не нравится	16	14,19	2,257	0,564	12,98–15,39	2,428	0,047
Не нравится	35	13,94	3,058	0,517	12,89–14,99		
Средне	248	14,49	2,882	0,183	14,13–14,85		
Нравится	350	14,95	1,813	0,097	14,76–15,14		
Очень нравится	60	14,77	2,994	0,386	13,99–15,54		
Всего...	709	14,71	2,43	0,091	14,53–14,89		

ность на работе «незначительная», в сравнении с лицами, оценивающими, напротив, ответственность на работе как «высокую» ($F=3,034$; $p<0,04$). Оценка семантически опосредуемых ассоциаций выявила более низкие показатели среди лиц, оценивающих свою ответственность на работе как «низкую», в сравнении с респондентами с «очень высокой» ответственностью на работе ($F=3,529$; $p<0,05$). Также наблюдалось ухудшение словесно-логического мышления среди тех, кто полагал, что ответственность на работе «низкая», в сравнении с теми, у кого ответственность на работе была «очень высокая», что продемонстрировано как в ухудшении балльных показателей ($F=3,575$; $p<0,05$), так и в количестве правильно выбранных слов ($F=3,806$; $p<0,01$; см. табл. 4).

Сравнение лиц молодого возраста по степени профессиональной ответственности на рабочем месте позволило выявить статистически значимые различия в отношении КФ между группами с высокой и очень высокой ответственностью по работе в течение последних 12 мес (более высокие результаты тестирования), по сравнению с теми, кто имел незначительную ответственность по работе (хуже выполняли тесты; табл. 5).

Обсуждение. С биологической точки зрения можно предположить, что стимуляция когнитивной деятельности увеличивает пластичность нейронных цепей, позволяя мозгу задерживать возрастное снижение КФ и патологические изменения [20, 21]. Это предположение называется гипотезой «Используй или потеряй». Одна из ос-

новных областей, связанных с познавательной деятельностью лиц молодого и среднего возраста, связана и с профессиональными задачами. Таким образом, исследования КН в области психологии и эпидемиологии профессионального здоровья в первую очередь сосредоточены на влиянии различных характеристик умственных задач, таких как «сложность» и «новизна», на КФ [22, 23]. Эти психосоциальные характеристики работы также были сформулированы и реализованы как требования к работе (нехватка времени и требуемая концентрация), а также контроль работы (свобода действий, разнообразие задач, возможности обучения, свобода принятия решений и самостоятельность) в соответствии с хорошо известной моделью R.A. Karasek «Спрос – контроль» [24]. Соответственно, предполагается, что более высокий уровень требований к работе и контроля над работой способствует когнитивному здоровью сотрудников. Совместное воздействие как высоких рабочих требований, так и контроля составляет «активную работу», согласно модели, стимулируя обучение и укрепляя способности мозга посредством нейрокогнитивной стимуляции. Результаты большинства проспективных исследований требований умственного труда в целом [25, 26], а также требований к работе и контроля над работой в частности [27, 28] ориентировочно или частично поддерживают гипотезу «Используй или потеряй».

В нашем исследовании мы сосредоточили внимание на том, как происходило изменение трудовой дея-

Таблица 4. Ассоциация КФ и вопроса «Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?» у лиц молодого возраста

Table 4. Associations of cognitive functions and the question «How do you rate your work responsibility over the past 12 months?» in younger adults

Показатель КФ	Ответственность работы	Число опрошенных	M	σ	S.E	95% ДИ	F	p
Тест Лурия, среднее	Незначительная	47	7,6951	1,24112	0,18104	7,3307–8,0595	5,851	0,001
	Средняя	240	7,975	0,96924	0,06256	7,8517–8,0982		
	Высокая	341	8,1941	0,94792	0,05133	8,0931–8,295		
	Очень высокая	74	8,2838	1,00331	0,11663	8,0513–8,5162		
	Всего...	702	8,0952	0,99308	0,03748	8,0216–8,1688		
Тест Лурия, отсроченное воспроизведение	Незначительная	47	7,98	1,674	0,244	7,49–8,47	3,034	0,029
	Средняя	240	8,09	1,414	0,091	7,91–8,27		
	Высокая	341	8,43	1,438	0,078	8,27–8,58		
	Очень высокая	74	8,22	1,838	0,214	7,79–8,64		
	Всего...	702	8,26	1,500	0,057	8,15–8,37		
ТРА: количество животных, названных за 1 мин	Незначительная	47	22,13	6,371	0,929	20,26–24,00	3,529	0,015
	Средняя	240	23,72	6,907	0,446	22,84–24,59		
	Высокая	341	24,79	6,619	0,358	24,08–25,49		
	Очень высокая	74	25,46	7,122	0,828	23,81–27,11		
	Всего...	702	24,31	6,794	0,256	23,81–24,82		
ТИП: оценка в баллах	Незначительная	47	6,09	2,466	0,360	5,36–6,81	3,575	0,014
	Средняя	240	6,90	1,939	0,125	6,66–7,15		
	Высокая	341	7,01	1,695	0,092	6,83–7,20		
	Очень высокая	74	7,05	1,908	0,222	6,61–7,50		
	Всего...	702	6,92	1,873	0,071	6,78–7,06		
ТИП: количество правильно выбранных слов	Незначительная	47	13,62	3,314	0,483	12,64–14,59	3,806	0,010
	Средняя	240	14,68	2,506	0,162	14,36–14,99		
	Высокая	341	14,87	2,153	0,117	14,64–15,10		
	Очень высокая	74	14,84	2,564	0,298	14,24–15,43		
	Всего...	702	14,72	2,427	0,092	14,54–14,90		

Таблица 5. Сравнение групп по ответам на вопрос «Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?»

Table 5. Subgroup analysis depending on the answers to the question «How do you rate your work responsibility over the past 12 months?»

КФ	Ответственность работы		Δ	S.E.	p	95% ДИ
	I группа	II группа				
Тест Лурия, среднее	Незначительная	Высокая	-0,499*	0,153	0,007	От -0,9037 до -0,0944
		Очень высокая	-0,589*	0,183	0,008	От -1,0738 до -0,1036
	Высокая	Средняя	0,2191	0,083	0,05	От 0 до 0,4382
Тест Лурия, отсроченное воспроизведение	Средняя	Высокая	-0,336*	0,126	0,046	От -0,67 до 0
ТРА: количество животных, названных за 1 мин	Незначительная	Очень высокая	-3,332	1,26	0,05	От -6,67 до 0
ТИП: оценка в баллах	Незначительная	Средняя	-0,819*	0,297	0,036	От -1,61 до -0,03
		Высокая	-0,930*	0,29	0,008	От -1,7 до -0,16
		Очень высокая	-0,969*	0,347	0,033	От -1,89 до -0,05
ТИП: количество правильно выбранных слов	Незначительная	Средняя	-1,058*	0,385	0,037	От -2,08 до -0,04
		Высокая	-1,254*	0,375	0,005	От -2,25 до -0,26
		Очень высокая	-1,221*	0,45	0,041	От -2,41 до -0,03

Примечание. Приведены статистически значимые различия. Δ — средняя разность между I и II группами.

тельности за последний год, нравится ли респондентам работа и как они оценивают свою ответственность на ней. Среди лиц, у которых за год не произошло каких-либо коренных изменений в работе, отмечается снижение КФ за счет уменьшения числа семантически опосредуемых ассоциаций. Ухудшение речевых функций, т. е. экспрессивной речи (называние предметов, поиск слов, речевая активность, грамматика и синтаксис), а также рецептивной речи наблюдалось среди участников, оценивающих свою ответственность на работе как «низкую». Нарушение словесно-логического мышления наблюдалось среди тех респондентов, кто полагал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится». Среди лиц, оценивающих свою ответственность на работе как «незначительную» либо «среднюю», встречалось ухудшение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, продуктивности запоминания, а также ухудшение внимания и словесно-логического мышления. В целом, сравнивая людей молодого возраста по степени профессиональной ответственности на рабочем месте, мы установили, что более высокие результаты когнитивного тестирования показали лица с высокой или очень высокой ответственностью на работе, в сравнении с теми, у кого ответственность на работе была незначительная. Объяснить найденные нами закономерности можно с точки зрения нейрофизиологии. Определенные процессы в цепях вознаграждения мозга участвуют в когнитивной деятельности [29]. Например, положительное ожидание вознаграждения за обучение связано с дофаминергическими нейронами [30], дефицит которых можно объяснять нарушением обработки информации и снижением рабочей памяти. Поведенческие и двигательные нарушения, связанные с этими недостатками, наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера или лобно-височной деменцией [31]. И наоборот, склонность к позитивной аффективности в обучении, основанном

на вознаграждении, была задумана как характеристика здорового старения [29]. В профессиональном контексте получение вознаграждения сильно зависит от социального взаимодействия с коллегами и начальством и обычно связано с успешным выполнением задач, таким образом, вызывая положительные эмоции самооценки и повышая мотивацию, связанную с работой, с благотворным влиянием на когнитивное внимание, стимуляцию и в том числе на производительность [32].

Таким образом, большие усилия, высокая награда и отсутствие чрезмерной приверженности положительно связаны с когнитивными изменениями [24]. Иными словами, психосоциальная рабочая среда, которая поддерживает процессы обучения, предлагая положительные награды, такие как перспективы продвижения по службе, признание и уважение, может сохранить КФ работающих людей от возрастного спада или, по крайней мере, замедлить его начало [33].

Заключение. В открытой популяции населения в возрасте 25–44 лет выявлено уменьшение числа семантически опосредуемых ассоциаций среди тех респондентов, у кого за прошедший год не произошла смена специальности, а также среди респондентов, оценивающих свою ответственность на работе как «низкую», в сравнении с респондентами с «очень высокой» ответственностью на работе. Установлено ухудшение словесно-логического мышления среди тех респондентов, кто полагал, что работа либо «не нравится», либо «совсем не нравится», а также что ответственность на работе «низкая», в сравнении с теми, у кого ответственность на работе была «очень высокая». Определено снижение слухоречевой кратковременной памяти, долговременной памяти, продуктивности запоминания, а также ухудшение внимания среди лиц, испытывающих либо «незначительную», либо «среднюю» ответственность на рабочем месте, в сравнении с лицами, оценивающими ответственность на работе как «высокую».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Du Prel JB, Runeson-Broberg R, Westerholm P, et al. Work overcommitment: Is it a trait or a state? *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Jan;91(1):1-11. doi: 10.1007/s00420-017-1253-8
2. Rugulies R, Aust B, Madsen IE. Effort-reward imbalance at work and risk of depressive disorders. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scand J Work Environ Health*. 2017 Jul 1;43(4):294-306. doi: 10.5271/sjweh.3632
3. Li J, Wege N, Loerbroeks A, Riedel N. Does cognitive function predict changes in perception of stressful working conditions? *Ind Health*. 2020 Feb 4;58(1):72-7. doi: 10.2486/indhealth.2019-0017. Epub 2019 Jun 1.
4. Bethge M, Radoschewski FM, Gutenbrunner C. Effort-reward imbalance and work ability: cross-sectional and longitudinal findings from the Second German Sociomedical Panel of Employees. *BMC Public Health*. 2012 Oct 15;12:875. doi: 10.1186/1471-2458-12-875
5. Johannessen HA, Sterud T. Psychosocial factors at work and sleep problems: a longitudinal study of the general working population in Norway. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017 Oct;90(7):597-608. doi: 10.1007/s00420-017-1222-2
6. Van Hooff ML, Taris TW. Let's study how worker health affects the psychosocial work environment. *Scand J Work Environ Health*. 2014 Sep;40(5):437-40. doi: 10.5271/sjweh.3448
7. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Gatz M. Do work-related stress and reactivity to stress predict dementia more than 30 years later? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Jul-Sep;21(3):205-9. doi: 10.1097/WAD.0b013e31811ec10a
8. De Quervain DJ, Henke K, Aerni A, et al. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci*. 2003 Mar;17(6):1296-302. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02542.x
9. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):434-45. doi: 10.1038/nrn2639. Epub 2009 Apr 29.
10. NIOSH. Work organization and stress-related disorders. NIOSH; The National Institute of Occupational Safety and Health. 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/programs/workorg/>
11. Eskildsen A, Fentz HN, Andersen LP, et al. Perceived Stress, Disturbed Sleep, and Cognitive Impairments In Patients With Work-Related Stress Complaints: A Longitudinal Study. *Stress*. 2017 Jul;20(4):371-8. doi: 10.1080/10253890.2017.1341484. Epub 2017 Jun 29.
12. Willert MV, Thulstrup AM, Hertz J, Bonde JP. Sleep and cognitive failures improved by a three-month stress management intervention. *Int J Stress Manag*. 2010;17(3):193-213. doi: 10.1037/a0019612
13. Eskildsen A, Andersen LP, Pedersen AD, et al. Work-related stress is associated with impaired neuropsychological test performance: a clinical cross-sectional study. *Stress*. 2015;18(2):198-207. doi: 10.3109/10253890.2015.1004629. Epub 2015 Jan 23.
14. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Санкт-Петербург: Питер; 2018. 768 с. [Luriya AR. *Vysshnye korkovyye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of a person]. St. Petersburg: Peter; 2018. 768 p. (In Russ.)].
15. Суханов АВ, Денисова ДВ. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):378-84. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384 [Sukhanov AV, Denisova DV. Associations of blood pressure, heart rate and cognitive function in the adolescents: a population-based study. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(4):378-84. doi: 10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384 (In Russ.)].
16. UCL department of epidemiology and public health central and Eastern Europe research group HAPIEE study. Available from: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>
17. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki; 2003. 237 p.
18. Gentleman R. R programming for bioinformatics. CRC Press; 2008.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика; 1999. 459 с. [Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Transl. from English. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.)].
20. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
21. Cheng ST. Cognitive reserve and the prevention of dementia: The role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Sep;18(9):85. doi: 10.1007/s11920-016-0721-2
22. Nexo MA, Meng A, Borg V. Can psychosocial work conditions protect against age-related cognitive decline? Results from a systematic review. *Occup Environ Med*. 2016 Jul;73(7):487-96. doi: 10.1136/oemed-2016-103550. Epub 2016 May 13.
23. Then FS, Luck T, Luppa M, et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med*. 2014 May;71(5):358-65. doi: 10.1136/oemed-2013-101760. Epub 2013 Nov 20.
24. Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: Implications for job redesign. *Adm Sci Q*. 1979;24:285-308. doi: 10.2307/2392498
25. Fisher GG, Stachowski A, Infurna FJ, et al. Mental work demands, retirement, and longitudinal trajectories of cognitive functioning. *J Occup Health Psychol*. 2014 Apr;19(2):231-42. doi: 10.1037/a0035724. Epub 2014 Mar 17.
26. Marquie JC, Duarte LR, Bessieres P, et al. Higher mental stimulation at work is associated with improved cognitive functioning in both young and older workers. *Ergonomics*. 2010 Nov;53(11):1287-301. doi: 10.1080/00140139.2010.519125
27. Agbenyikey W, Karasek R, Cifuentes M, et al. Job strain and cognitive decline: A prospective study of the framingham offspring cohort. *Int J Occup Environ Med*. 2015 Apr;6(2):79-94. doi: 10.15171/ijoem.2015.534
28. Sabbath EL, Andel R, Zins M, et al. Domains of cognitive function in early old age: Which ones are predicted by pre-retirement psychosocial work characteristics? *Occup Environ Med*. 2016 Oct;73(10):640-7. doi: 10.1136/oemed-2015-103352. Epub 2016 May 17.
29. Perry DC, Kramer JH. Reward processing in neurodegenerative disease. *Neurocase*. 2015 Feb;21(1):120-33. doi: 10.1080/13554794.2013.873063. Epub 2014 Jan 13.
30. Simon JR, Howard JH, Howard DV. Adult age differences in learning from positive and negative probabilistic feedback. *Neuropsychology*. 2010 Jul;24(4):534-41. doi: 10.1037/a0018652
31. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Feb;5(2):87-96. doi: 10.1038/nrn1323
32. Kensinger EA, Gutchess AH. Cognitive aging in a social and affective context: Advances over the past 50 years. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017 Jan;72(1):61-70. doi: 10.1093/geronb/gbw056. Epub 2016 May 27.
33. Riedel N, Siegrist J, Wege N, et al. Do effort and reward at work predict changes in cognitive function? First longitudinal results from the representative german socio-economic panel. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 15;14(11):1390. doi: 10.3390/ijerph14111390

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.06.2021/17.07.2021/21.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы №0541-2014-0004. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was performed within the framework of the budget theme, №0541-2014-0004. 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.

Гафаров В.В. <https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>
Суханов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1407-269X>
Громова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8313-3893>
Панов Д.О. <https://orcid.org/0000-0002-8101-6121>
Денисова Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2470-2133>
Гагулин И.В. <https://orcid.org/0000-0001-5255-5647>
Гафарова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Математическое моделирование исходов ишемического инсульта на основании характеристик очага по данным компьютерной томографии головного мозга

Ершов В.И.^{1,2}, Чирков А.Н.^{1,2}, Гумалатова Н.В.¹, Лозинская Т.Ю.¹,

Назаров А.М.¹, Луцай Е.Д.¹, Бурдаков В.В.¹, Силкин В.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;

²Университетский научно-клинический центр неврологии, нейрореаниматологии и нейрохирургии, Оренбург

¹Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6; ²Россия, 460048, Оренбург, проспект Победы, 140В

Цель исследования — выявить прогностические аспекты характеристик очага ишемического инсульта (ИИ) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов с полушарным ИИ давностью до 1 сут (50 пациентов для построения математических моделей исходов заболевания и 30 пациентов для последующей апробации полученных моделей) в возрасте от 30 до 84 лет.

Результаты и обсуждение. При анализе зависимости вероятной летальности от величины смещения срединных структур мозга установлено, что при смещении срединных структур мозга до 4,5–5 мм вероятная летальность практически не нарастает, что свидетельствует о синергетической стабильности данной системы. Дестабилизация системы начинается после величины смещения срединных структур мозга свыше 5–5,5 мм. На коротком отрезке изменения исходного показателя (6–8 мм) уровень вероятной летальности нарастает с 25 до 90% и более. При смещении срединных структур мозга более чем на 8,5 мм система, с точки зрения синергетических взглядов, опять становится стабильной, но уже с неблагоприятным прогнозом. Данный анализ помогает определить критическую точку принятия решений при анализе нейровизуализационных характеристик очага ИИ. Так, для объема очага это 145 см³, а для смещения срединных структур мозга — 5,0 мм.

Заключение. Полученные нами данные, касающиеся прогностического значения характеристик очага ИИ по данным КТ, могут иметь дополнительное значение для поддержки принятия решений при ведении группы пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: ишемический инсульт; компьютерная томография; прогноз.

Контакты: Вадим Иванович Ершов; ervad2010@yandex.ru

Для цитирования: Ершов ВИ, Чирков АН, Гумалатова НВ и др. Математическое моделирование исходов ишемического инсульта на основании характеристик очага по данным компьютерной томографии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-37-42

Computed tomography-based mathematical modeling of ischemic stroke outcomes based on the focus characteristics

Ershov V.I.^{1,2}, Chirkov A.N.^{1,2}, Gumalatova N.V.¹, Lozinskaya T.Yu.¹, Nazarov A.M.¹, Lutsai E.D.¹, Burdakov V.V.¹, Silkin V.V.^{1,2}

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg;

²University Research and Clinical Center for Neurology, Neurointensive Care and Neurosurgery, Orenburg

¹6, Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia; ²140B, Pobeda Prospect, Orenburg 460000, Russia

Objective: to identify the prognostic aspects of the ischemic stroke (IS) focus characteristics according to the data of computed tomography of the brain.

Patients and methods. We examined 80 patients with hemispheric IS up to 1-day old (50 patients for constructing mathematical models of disease outcomes and 30 patients for subsequent testing of the obtained models) aged 30–84 years.

Results and discussion. The analysis of the association between mortality probability and brain midline shift size shown that a brain midline shift of 4.5–5 mm did not increase mortality probability much, which indicates the synergistic stability of this system. System destabilization began after an increase of the brain midline shift for more than 5–5.5 mm. After a mild change in the initial indicator (6–8 mm), mortality probability increased from 25% to 90% and higher. When the brain midline shift was more than 8.5 mm, the system, from the synergistic viewpoint, became stable again but with an unfavorable prognosis. This analysis helps to identify the critical decision-making point when analyzing the IS focus neuroimaging characteristics. Thus, the point for the focus volume is 145 cm³, and for the brain midline shift — 5.0 mm.

Conclusion. The results of our study about the prognostic value of the IS focus characteristics according to CT data may have additional value for decision-making in the management of patients with a poor prognosis.

Keywords: ischemic stroke; computed tomography; prognosis.

Contact: Vadim Ivanovich Ershov; ervad2010@yandex.ru

For reference: Ershov VI, Chirkov AN, Gumalatova NV, et al. Computed tomography-based mathematical modeling of ischemic stroke outcomes based on the focus characteristics. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-37-42

Несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с церебральным инсультом, данная нозология все равно остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире [1–3].

Согласно данным популяционных исследований, наиболее частый тип острого нарушения мозгового кровообращения — это ишемический инсульт (ИИ) [1–3]. Летальность при ИИ приближается к 25% и напрямую зависит от уровня лечебного учреждения, оказывающего помощь [1, 3].

Существует необходимость дальнейшего изучения закономерностей клинических проявлений, течения, осложнений и прогноза ИИ [4, 5]. Объективная и полная оценка состояния пациента позволяет очень быстро корректировать лечебную тактику согласно постоянно изменяющимся вводным данным. Лечащий врач, проводя оценку состояния пациента, чаще всего опирается на интуицию и имеющийся у него субъективный клинический опыт. В связи с этим существует прямая необходимость создания систем объективной оценки состояния больного с последующим предложением алгоритма действий, направленных на коррекцию того или иного нарушения. Этим целям отвечает математическое моделирование. В настоящий момент существуют определенные наработки в этой области [6, 7].

Компьютерная томография (КТ) головного мозга по-прежнему остается основным методом лучевой диагностики в дебюте цереброваскулярных заболеваний [8, 9]. Это объясняется как простотой и доступностью данного исследования, так и скоростью его выполнения. Безусловно, использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве методики, позволяющей с высокой точностью с первых часов развития заболевания получить сведения о характере и объеме поражения вещества головного мозга, имеет более высокие диагностические возможности при оказании помощи пациентам с патологией головного мозга [10–12], но МРТ имеет обратные КТ недостатки, препятствующие ее использованию в рутинной клинической практике. Поэтому вполне логично применение КТ головного мозга для прогнозирования течения и исходов ИИ [13–17]. В качестве исследуемых параметров предлагается использовать объем поражения, величину смещения срединных структур, локализацию инфаркта, изменение плотности тканей мозга и пр. [18, 19]. Разработаны прогностические шкалы, включающие в себя нативную КТ головного мозга: DRAGON, NAT, NIAT2 и др. [20, 21]. Большое внимание в настоящий момент уделяется контрастным методикам, таким как КТ-перфузия и КТ-ангиография, особенно при решении вопроса об использовании реперфузионных технологий в лечении ИИ [22, 23]. При этом разработаны системы автоматического анализа полученных изображений [24, 25].

Таким образом, использование данных КТ очага инфаркта головного мозга с целью прогнозирования особенностей течения и исходов инсульта может быть крайне полезным для выстраивания персонализированной стратегии ведения пациента.

Цель исследования — выявить прогностические аспекты характеристик очага ИИ по данным КТ головного мозга.

Пациенты и методы. В исследование вошло 80 пациентов (38 мужчин и 42 женщины в возрасте от 30 до 84 лет, средний возраст — 71,2 года) с полушарным ИИ давностью

до 1 сут (50 пациентов для построения математических моделей исходов заболевания и 30 пациентов для последующей апробации полученных моделей).

Критерии включения: пациенты с подтвержденным полушарным ИИ.

Критерии исключения: беременность, гистологически подтвержденные злокачественные новообразования, заболевания сердечно-сосудистой системы — 3–4-й классы по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), цирроз печени (терминальный), хроническая болезнь почек 5-й стадии (пациент на гемодиализе).

Все пациенты получали стандартную терапию на основе клинических рекомендаций, порядка и стандартов оказания помощи пациентам с ИИ, включая тромболитическую терапию. В трех случаях по жизненным показаниям была выполнена расширенная теменно-височная краниотомия.

Исследование носило обсервационный характер. Оценивали исходы по Шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale, GOS), а также динамику неврологического дефекта по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) при поступлении и на 28-е сутки заболевания. Изучалось влияние объема очага по данным КТ головного мозга в кубических сантиметрах и величина смещения срединных структур мозга в миллиметрах на вероятность развития летального исхода и улучшения состояния до конца острого периода заболевания.

Был применен метод линейной и нелинейной регрессии. Для аппроксимации моделью расчетных показателей летальности или вероятности улучшения состояния применялся метод наименьших квадратов. В основу моделей положены линейные и экспоненциальные функции (модификации уравнения Бертеланфи).

Было проведено статистическое сопоставление результатов аппроксимации с расчетными данными с использованием U-критерия Манна–Уитни для 5% уровня значимости. Полученные модели были апробированы на отдельной выборке из 30 пациентов с ИИ.

Результаты. В ходе исследования зависимости вероятной летальности от величины очага полушарного ИИ была найдена закономерность, изображенная с помощью уравнения линейной зависимости:

$$Y = 0,393X + 10,$$

где X — величина очага ИИ по данным КТ головного мозга (см^3), Y — вероятная летальность.

При размере очага ишемии от 0 до 10 см^3 , по данным КТ головного мозга, уровень вероятной летальности составляет 10–18,8%. Размер очага ишемии 50 см^3 ассоциируется с уровнем вероятной летальности 4,52%, а для очага инфаркта головного мозга объемом 100 см^3 вероятность летального исхода увеличивается уже до 54,17%. Для очагов ИИ объемом 150 см^3 типична вероятная летальность в 73,82%. С клинической точки зрения для пациентов с подобным поражением головного мозга характерно преобладание нарушения сознания и дыхательных расстройств. При объеме инфарктного очага $\geq 200 \text{ см}^3$ уровень вероятной летальности стремится к 100% (рис. 1). Все пациенты из этой группы находятся в коме, им свойственны выраженные

одышка (>36 в 1 мин), нарушение дыхательного ритма, а также грубо выраженный менингеальный синдром. Клиническая картина указывает на выраженные проявления отека головного мозга с признаками дислокации ствола головного мозга.

Модель проверена на выборке из 30 пациентов с ИИ. Итоги сравнения значений летальности для пяти интервалов величины очага по данным КТ головного мозга с результатами моделирования представлены в табл. 1.

Поскольку наблюдаемое значение критерия Стьюдента ($t_{\text{набл}}=0,04$) меньше критического значения ($t_{\text{кр}}=2,78$) для $p=0,05$, группы значений летальности и вероятной летальности являются статистически сходными.

Исследование зависимости вероятности улучшения состояния пациентов в остром периоде ИИ от величины очага выявило следующую закономерность, аппроксимированную уравнением линейной зависимости:

$$Y = -0,3254X + 76,076,$$

где X — величина очага ИИ по данным КТ головного мозга (см^3), Y — вероятность улучшения.

При объеме очага ишемии, по данным КТ головного мозга, 10 см^3 (рис. 2) вероятность улучшения состояния достигает 72,82%, при увеличении объема очага ишемии до 50 см^3 она составляет 59,83%, а при очаге ишемии в 100 см^3 — снижается уже до 43,54%. Для больших очагов ишемии (150 см^3) типична вероятность улучшения всего в 27,27%. При размере очага $\geq 200 \text{ см}^3$ типична вероятность улучшения, стремящаяся к нулю. В остром периоде ИИ выживают лишь единицы пациентов (см. рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что при величине очага $83\text{--}84 \text{ см}^3$ вероятная летальность равна вероятности улучшения состояния пациента в остром периоде ИИ. При объеме очага ишемии до 110 см^3 существует вероятность других исходов (7%).

Крайне важно, что при величине очага полушарного ИИ $>145 \text{ см}^3$ жизненный прогноз становится неблагоприятным, что обуславливает необходимость консультации нейрохирурга с целью установления возможности проведения оперативного лечения.

При исследовании зависимости вероятной летальности от смещения срединных структур мозга по данным КТ получены следующие результаты. Закономерность представлена модификацией уравнения Берталанфи:

$$y = \frac{0,25}{[0,01s_1 + (25s_1 - 0,01s_1)e^{-s_2x}]^{1/s_1}} + \frac{0,75}{[0,01f_1 + (75f_1 - 0,01f_1)e^{-f_2x}]^{1/f_1}},$$

где X — величина смещения срединных структур мозга по данным КТ; Y — искомое значение вероятной летальности; неопределенные коэффициенты, вычисленные методом наименьших квадратов: $s_1=0,54$, $s_2=5,487$, $f_1=26,169$, $f_2=6,135$; e — основание натурального логарифма.

График разбит на пять интервалов (рис. 3).

Интервал 1 — «начальный подъем» — распространяется до 1 мм смещения срединных структур мозга по результатам КТ головного мозга. Вероятная летальность при этом повышается до 25,03%, что согласуется с летальностью малых, среднетяжелых и тяжелых ИИ.

Интервал 2 — «нижнее плато» — распространяется при значении смещения срединных структур мозга по данным КТ головного мозга от 1 до 5,0 мм. Вероятная летальность для этого интервала не будет превышать 30%. Для инсультов

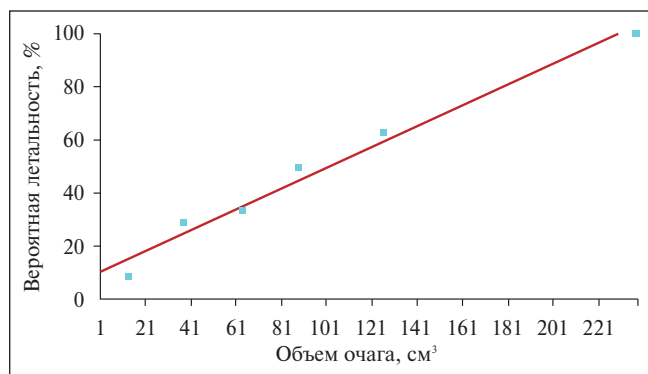


Рис. 1. Зависимость вероятной летальности от величины очага по данным КТ головного мозга

Fig. 1. Association between mortality probability and focus size according to brain CT

Таблица 1.

Результаты сравнения значений летальности для пяти интервалов размера очага ИИ с результатами моделирования

Table 1.

Comparative analysis of five intervals of IS size with the model results

Объем очага, см³	Значения вероятной летальности (модель), P_m	Летальность для воспроизводящей выборки, P_v	Разность, $d=P_m-P_v$
0–25	15,26	0	15,26
25–50	25,09	20	5,09
50–75	34,93	33,33	1,6
75–100	44,76	50	-5,24
100–150	59,32	75	-15,68

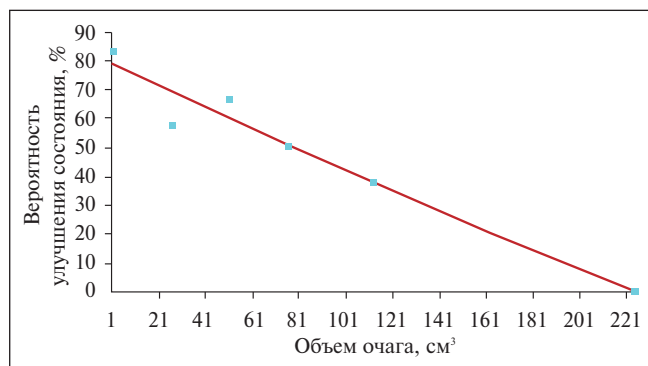


Рис. 2. Зависимость вероятности улучшения состояния больных ИИ в остром периоде от величины очага по данным КТ ($n=50$)

Fig. 2. Association between clinical improvement probability in acute IS and focus size according to brain CT ($n=50$)

этого интервала характерно повышение удельного веса общемозгового синдрома.

Интервал 3 – «медленный подъем» – расположен в промежутке нарастания смещения срединных структур мозга от 5,0 до 5,5 мм, что находит выражение в незначительном нарастании вероятной летальности до 33,19%.

Интервал 4 – «быстрый подъем» – отличается нарастанием смещения срединных структур мозга до 8 мм, что согласуется с ростом вероятной летальности до 91,81%. В клинической картине преобладают нарушение ясности сознания, одышка, дыхательная аритмия.

Интервал 5 – «верхнее плато» – характеризуется значениями смещения срединных структур мозга свыше 8 мм и летальностью около 100%.

Модель проверена на независимой выборке из 30 пациентов с ИИ. Сравнение величин летальности для трех интервалов значений смещения срединных структур головного мозга по результатам КТ-исследований с данными моделирования показаны в табл. 2.

Поскольку имеющееся значение критерия Стьюдента ($t_{\text{набл}}=1,33$) меньше критического значения ($t_{\text{кр}}=4,3$) для

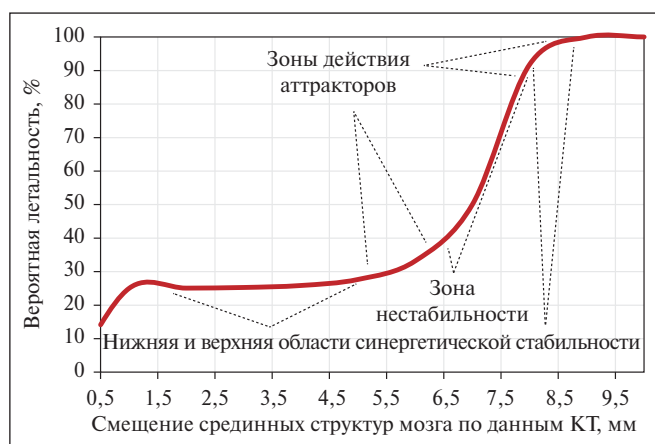


Рис. 3. Зависимость вероятной летальности от значения смещения срединных структур мозга по данным КТ ($n=50$)

Fig. 3. Association between mortality probability and brain midline shift according to brain CT ($n=50$)

Таблица 2. Итоги сравнения величин летальности для трех интервалов значений смещения срединных структур головного мозга с данными моделирования

Table 2. Comparative analysis of mortality values for three intervals of brain midline shift with the model results

Смещение срединных структур, мм	Значения вероятной летальности (модель), P_m	Летальность для воспроизводящей выборки, P_v	Разность, $d=P_m-P_v$
2–4	25,29	25	0,29
4–6	27,68	33,33	-5,65
6–8	50	75	-25

$p=0,05$, группы величин летальности и вероятной летальности представляются статистически сходными.

Крайне важно, что смещение срединных структур мозга свыше 5–5,5 мм в первые сутки ИИ ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом, и это обуславливает необходимость консультации нейрохирурга с целью определения возможности проведения оперативного лечения.

При исследовании зависимости вероятности улучшения состояния пациента с ИИ от величины смещения срединных структур мозга по данным КТ определена закономерность, которая представлена модифицированным уравнением Берталанфи:

$$y = 100 - \frac{0,4}{[0,01^{s_1} + (40^{s_1} - 0,01^{s_1})e^{-s_2x}]^{1/s_1}} - \frac{0,6}{[0,01^{f_1} + (60^{f_1} - 0,01^{f_1})e^{-f_2x}]^{1/f_1}},$$

где X – величина смещения срединных структур мозга по данным КТ; Y – искомое значение вероятности улучшения состояния пациента; неопределенные коэффициенты, вычисленные методом наименьших квадратов: $s_1=0,5$, $s_2=25,147$, $f_1=26$, $f_2=24,83$; e – основание натурального логарифма (рис. 4).

График можно разделить на три сегмента.

Сегмент 1 – «верхний спуск» – имеет отличительную особенность в виде смещения срединных структур мозга до 1 мм. Вероятность улучшения не больше 59,97%.

Сегмент 2 – «плато» – заполняет интервал от 1 до 5 мм. Этот сегмент отличен тем, что имеет умеренное снижение вероятности улучшения состояния с 59,97 до 49,96%.

Сегмент 3 – «нижний спуск» – имеет следующие черты: продолжается снижение вероятности улучшения состояния пациента ниже 49,96%, это характерно для тяжелых ИИ.

Обсуждение. Не вызывает сомнений, что пациенты с более крупным очагом и большим смещением срединных структур мозга по данным КТ имеют большие риски разви-



Рис. 4. Зависимость вероятности улучшения состояния от значения смещения срединных структур мозга по данным КТ ($n=50$)

Fig. 4. Association between clinical improvement probability and brain midline shift according to brain CT ($n=50$)

тия летального исхода. Однако остаются не вполне решенными вопросы поддержки принятия решений на основе нейровизуализационной картины. В частности, это касается консультации нейрохирурга с целью принятия решения о проведении декомпрессионной краниотомии.

Крайне важным представляется взгляд на данные закономерности с точки зрения теории самоорганизующихся систем. В частности, при анализе зависимости вероятной летальности от величины смещения срединных структур мозга видно, что система ведет себя по-разному при различных величинах исходного показателя. Так, до 4,5–5 мм смещения срединных структур мозга вероятная летальность практически не нарастает, что свидетельствует о синергетической стабильности данной системы. Дестабилизация системы начинается после величины смещения срединных структур мозга свыше 5–5,5 мм. Система становится чувствительной к действию так называемых «флуктуаций», и производный показатель стремительно нарастает до предельно высоких значений. На коротком отрезке изменения исходного показателя (6–8 мм) производный показатель нарастает с 25 до 90% и более. После величины смещения срединных структур мозга >8,5 мм система, с точки зрения

синергетических взглядов, опять становится стабильной, но уже при неблагоприятном прогнозе (см. рис. 3).

Данный анализ помогает определить критическую точку принятия решений при анализе нейровизуализационных характеристик очага ИИ. Так, для объема очага — это 145 см³, а для смещения срединных структур мозга — 5,0 мм. В литературе встречается ряд похожих исследований. При этом следует отметить, что уровни прогностически неблагоприятного объема поражения головного мозга в работах разных авторов различаются. Согласно проанализированным источникам, исследуемый параметр колеблется от 111,8 до 166,5 мл [26–29]. Этот факт объясняют как разным уровнем оказания медицинской помощи пациентам с ИИ, так и различными исходными параметрами больных. Для смещения срединных структур, по данным ряда источников, прогностически неблагоприятным считается отклонение от 5 до 7 мм [30].

Заключение. Полученные нами данные, касающиеся прогностического значения характеристик очага ИИ по данным КТ, могут иметь дополнительное значение для поддержки принятия решений при ведении группы пациентов с неблагоприятным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(6):4–10. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint actions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(6):4–10 (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР и др. Церебральный инсульт. *Consilium Medicum*. 2014;16(12):13–7. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR, et al. Cerebral stroke. *Consilium Medicum*. 2014;16(12):13–7 (In Russ.).]
3. Клочихина ОА, Стаховская ЛВ. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):63–9. [Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to territorial and population registers 2009–2012. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):63–9 (In Russ.).]
4. Wouters A, Lemmens R, Nysten C, et al. Prediction of outcome in patients with acute ischemic stroke based on initial severity and improvement in the first 24 h. *Front Neurol*. 2018 May 7;9:308. doi: 10.3389/fneur.2018.00308. eCollection 2018.
5. Лихолетова НВ, Ковалев ВВ, Горбачев ВИ и др. Предикторы исходов геморрагического инсульта в реанимационной практике. *Сибирский медицинский журнал*. 2001;(6):105–8. [Licholetova NV, Kovalev VV, Gorbachev VI, et al. Predictive factors of outcomes of hemorrhagic stroke in resuscitation practice. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2001;(6):105–8 (In Russ.).]
6. Newton AJH, Lytton WW. Computer modeling of ischemic stroke. *Drug Discov Today Dis Models*. Spring 2016;19:77–83. doi: 10.1016/j.ddmod.2017.01.001. Epub 2017 Feb 21.
7. Ершов ВИ, Чирков АН, Гончар-Зайкин АП и др. Математическое моделирование ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):38–43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-38-43 [Ershov VI, Chirkov AN, Gonchar-Zaykin AP, et al. Mathematical modeling of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):38–43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-38-43 (In Russ.).]
8. Хасанова ДР, Ибатуллин ММ, Калинин МН и др. Современная нейровизуализация и реперфузионная терапия при остром ишемическом инсульте. *Нервные болезни*. 2013;(4):2–8. [Khasanova DR, Ibatullin MM, Kalinin MN, et al. Modern neuroimaging and reperfusion therapy in acute ischemic stroke. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2013;(4):2–8 (In Russ.).]
9. Алдатов РХ, Труфанов ГЕ, Фокин ВА. Нейровизуализация острого ишемического инсульта: современное состояние. *Трансляционная медицина*. 2019;6(2):12–7. [Aldatov RKh, Trufanov GE, Fokin VA. Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Current State. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2019;6(2):12–7 (In Russ.).]
10. Parody E, Pedraza S, Garcia-Gil MM, et al. Cost-utility analysis of magnetic resonance imaging management of patients with acute ischemic stroke in a spanish hospital. *Neurol Ther*. 2015 Jun;4(1):25–37. doi: 10.1007/s40120-015-0029-x. Epub 2015 May 19.
11. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293–8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2
12. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007424. doi: 10.1002/14651858.CD007424.pub2
13. Урванцева ОМ, Асратян СА, Кемеж ЮВ и др. Компьютерная томография в прогнозировании течения массивного ишемического инсульта. *REJR*. 2015;5(1):19–25. [Urvantseva OM, Asratyan SA, Kemezh YV, et al. Computed tomography in predicting the clinical course of a massive ischemic stroke. *REJR*. 2015;5(1):19–25 (In Russ.).]
14. Меркулов ДВ, Савелло ВЕ, Вознюк ИА и др. Значение мультиспиральной компьютерной томографии в определении тактики лечения и прогнозе результатов в острой фазу ишемического инсульта. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;3(8):112–3.

- [Merkulov DV, Savello VE, Voznyuk IA, et al. The value of multislice computed tomography in determining the course of treatment and predicting outcomes in the acute phase of ischemic stroke. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation Diagnostics and Therapy*. 2017;3(8):112-3 (In Russ.)].
15. Котов МА, Щедренко ВВ, Могучая ОВ и др. Лучевые предикторы исходов ишемического инсульта. *Дневник казанской медицинской школы*. 2018;1(19):86-90. [Kotov MA, Shchedrenok VV, Moguchaya OV, et al. Radiation predictors outcomes of ischemic stroke. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly = Diary of the Kazan Medical School*. 2018;1(19):86-90 (In Russ.)].
 16. Soliman F, Gupta A, Delgado D, et al. The Role of Imaging in Clinical Stroke Scales That Predict Functional Outcome: A Systematic Review. *Neurohospitalist*. 2017 Oct;7(4):169-178. doi: 10.1177/1941874417708128. Epub 2017 May 22.
 17. Котов МА. Возможности компьютерной томографии в прогнозировании летального исхода инсульта. *Дневник казанской медицинской школы*. 2017;2(16):76-80. [Kotov MA. Possibilities of computer tomography in the prediction of lethal outcome of stroke. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly = Diary of the Kazan Medical School*. 2017;2(16):76-80 (In Russ.)].
 18. Слостён ЕВ, Малькова НН, Колесниченко ЮА и др. Клинико-томографическая оценка тяжести ишемического инсульта в зависимости от объема и количества очагов инфаркта мозга. *Фундаментальные исследования*. 2012;7(7):186-9. [Slastjon EV, Malkova NN, Kolesnichenko YuA, et al. Clinical-tomographic evaluation of ischemic stroke severity according to number and volume of brain infarction focuses. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;7(7):186-9 (In Russ.)].
 19. Ostwaldt A-C, Battey TWK, Irvine HJ, et al. Comparative Analysis of Markers of Mass Effect after Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2018 Sep;28(5):530-4. doi: 10.1111/jon.12525. Epub 2018 May 24.
 20. Nagel S, Joly O, Pfaff J, et al. e-ASPECTS derived acute ischemic volumes on non-contrast-enhanced computed tomography images. *Int J Stroke*. 2020 Dec;15(9):995-1001. doi: 10.1177/1747493019879661. Epub 2019 Sep 30.
 21. Lu WZ, Lin HA, Bai CH, Lin SF. Posterior circulation acute stroke prognosis early CT scores in predicting functional outcomes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 16;16(2):e0246906. doi: 10.1371/journal.pone.0246906. eCollection 2021.
 22. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Кайлева НА и др. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-10-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Kaileva NA, et al. Capabilities of perfusion ASPECTS in predicting the efficiency of intravenous thrombolytic therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-10-17 (In Russ.)].
 23. Campbell BCV, Majoie CBLM, Albers GW, et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):46-55. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30314-4. Epub 2018 Nov 6.
 24. Stoel BC, Marquering HA, Staring M, et al. Automated brain computed tomographic densitometry of early ischemic changes in acute stroke. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2015 Jan;2(1):014004. doi: 10.1117/1.JMI.2.1.014004. Epub 2015 Mar 24.
 25. Sales Barros R, Tolhuisen ML, Boers AM, et al. Automatic segmentation of cerebral infarcts in follow-up computed tomography images with convolutional neural networks. *J Neurointerv Surg*. 2020 Sep;12(9):848-52. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015471. Epub 2019 Dec 23.
 26. Слостён ЕВ, Машин ВВ, Малькова НН и др. Оценка тяжести ишемического инсульта в зависимости от его локализации. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2012;1(13):153-8. [Slastjon EV, Mashin VV, Malkova NN, et al. Evaluation of ischemic stroke severity according to dependence on localization. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2012;1(13):153-8 (In Russ.)].
 27. Maier IL, Behme D, Schnieder M, et al. Early computed tomography-based scores to predict decompressive hemicraniectomy after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017 Mar 10;12(3):e0173737. doi: 10.1371/journal.pone.0173737. eCollection 2017.
 28. Taiwo YF, Osaigbovo GO, Gabkwet AE, et al. Volume of Acute Ischemic Stroke Lesion and Patients' Outcome at Jos University Teaching Hospital: A Cranial Computed Tomography Study. *West Afr J Med*. 2020 Oct;37(5):555-9.
 29. Bucker A, Boers AM, Bot JCJ, et al. Associations of Ischemic Lesion Volume With Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: 24-Hour Versus 1-Week Imaging. *Stroke*. 2017 May;48(5):1233-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015156. Epub 2017 Mar 28.
 30. Буров СА, Никитин АС, Асратян СА и др. Факторы риска развития злокачественного течения массивного ишемического инсульта. *Нейрохирургия*. 2012;3(3):18-25. [Burov SA, Nikitin AS, Asratyan SA, et al. Risk factors for the development of a malignant course of massive ischemic stroke. *Neyrokhirurgiya = Neurosurgery*. 2012;3(3):18-25 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2021/4.07.2021/8.07.2021

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.

Ершов В.И. <https://orcid.org/0000-0001-9150-0382>

Чирков А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4368-832X>

Гумалатова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0854-0314>

Лозинская Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1508-5727>

Луцай Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7401-6502>

Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией

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

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Феномен фармакодинамической аггравации (ФА) заключается в непрогнозируемом учащении, утяжелении и/или возникновении новых типов приступов при условии правильного (адекватного типу припадков и форме эпилепсии) назначения противоэпилептического препарата (ПЭП). Многие механизмы его развития и возможности его прогнозирования до сих пор не изучены.

Цель исследования – проанализировать случаи ФА на фоне монотерапии впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых блокаторами натриевых каналов с учетом индекса эпилептиформной активности.

Пациенты и методы. В исследование был включен 201 пациент в возрасте 16–81 года с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. За 12 мес наблюдения было совершено пять контрольных визитов к врачу, во время которых оценивались переносимость и эффективность терапии с учетом изменения типа, тяжести и частоты приступов, а также проводились повторные видео-электроэнцефалографические исследования с оценкой динамики индекса эпилептиформной активности (ИЭА). ФА была зарегистрирована у пяти пациентов, принимавших окскарбазепин, карбамазепин или лакосамид.

Результаты и обсуждение. Уже ко второму визиту после назначения блокаторов натриевых каналов у всех пяти пациентов с ФА был зарегистрирован прирост ИЭА до сна и суммарного ИЭА. Электроэнцефалографические корреляты аггравации регистрировались до ее клинических проявлений. При возникновении ФА абсолютный прирост ИЭА оказался минимальным на фоне приема окскарбазепина, а относительный прирост ИЭА был минимальным при терапии лакосамидом. К концу исследования суммарный ИЭА снизился на 54–80% относительно его исходного значения у всех пяти пациентов. Разница суммарного индекса во время первого и последнего визитов была статистически достоверна.

Заключение. Ввиду малой изученности феномена ФА возможность ее развития стоит учитывать во всех случаях учащения, утяжеления или изменения типа приступов после старта терапии ПЭП или увеличения его дозы. Возможно использование изменений суммарного ИЭА и ИЭА до сна в качестве раннего объективного маркера ФА при фокальной эпилепсии у взрослых.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия; фармакодинамическая аггравация; парадоксальное учащение эпилептических припадков; парадоксальный эффект; индекс эпилептиформной активности; блокаторы натриевых каналов; противоэпилептические препараты.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для цитирования: Карлов ВА, Власов ПН, Ажигова АМ и др. Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):43–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-43-51

Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy

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

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Pharmacodynamic aggravation (PA) is an unpredictable increase in the frequency, the severity of existing seizures, and/or development of new seizure types despite rational (adequate for seizure type and epilepsy form) antiepileptic drug (AED) prescription. Many mechanisms and predictors of its development are still poorly understood.

Objective: to analyze PA of seizures in patients with newly diagnosed focal epilepsy receiving monotherapy with sodium channel blockers with epileptiform activity index (EAI) assessment.

Patients and methods. We enrolled 201 patients with newly diagnosed focal epilepsy aged 16–81 years. In twelve months, patients had five follow-up visits. At each visit, treatment tolerability and efficacy were assessed, taking into account changes in the type, severity, and frequency of

seizures. Additionally, at each visit, video-electroencephalographic monitoring was performed with EAI assessment. PA of seizures occurred in patients on oxcarbazepine, carbamazepine, and lacosamide therapy.

Results and discussion. Five patients with PA of seizures had increased total EAI and EAI before sleep at the second follow-up visit after sodium channel blockers prescription. Electroencephalographic correlates of PA occurred earlier than clinical manifestations. In patients with PA, the absolute increase in EAI was minimal in patients receiving oxcarbazepine, and lacosamide therapy was associated with a minimal relative increase in EAI. At the end of the follow-up, total EAI decreased by 54–80% relative to its initial value in all five patients. The difference in the total index during the first and last visits was statistically significant.

Conclusion. Due to the low level of knowledge about PA of seizures, it seems necessary to consider its possibility in all cases of increased frequency, aggravation, or change in the type of seizures after the AED treatment initiation or an increase in its dose. It is also possible to use changes in total EAI and EAI before sleep as an early objective marker of PA in adults with focal epilepsy.

Keywords: focal epilepsy; pharmacodynamics aggravation; paradoxical increase in seizure frequency; paradoxical effect; epileptiform activity index; sodium channel blockers; antiepileptic drugs.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Karlov VA, Vlasov PN, Azhigova AM, et al. Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):43–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-43-51

Феномен утяжеления течения эпилепсии на фоне назначения противосудорожного препарата (ПЭП), известный как «фармакодинамическая аггравация» (ФА) или «парадоксальный эффект», стал активно изучаться с конца 90-х годов XX в. По мнению В.А. Карлова [1], негативное влияние ПЭП может быть связано как с неправильным выбором ПЭП (ятрогенная), так и с парадоксальной реакцией на него.

Объем данных о ФА продолжает накапливаться. В то же время большая часть публикаций на тему ФА являются описаниями частных случаев, небольших выборок пациентов с отсутствием плацебо-контроля.

В связи с тем что аггравация приступов может представлять собой естественное течение заболевания, сообщения об ухудшении течения эпилепсии на фоне назначения ПЭП следует трактовать с осторожностью.

Потенциальными критериями ФА являются: возникновение совершенно иного типа приступов вскоре после начала приема нового ПЭП, увеличение частоты и/или тяжести эпилептических приступов, развитие нового типа приступа параллельно с титрованием дозы, обратимость ухудшения их течения при снижении дозы препарата с возобновлением ухудшения на фоне возврата к более высокой дозе, возникновение эпилептического статуса [2–4]. В то же время повторную провокацию приступа путем назначения «виновного» ПЭП следует рассматривать как неэтичную, что существенно ограничивает изучение данной проблемы.

В научной литературе рассматриваются следующие механизмы ФА: повышение таламокортикальной осцилляторной активности (барбитураты, вигабатрин, тиагабин), усиление ГАМК-ергической передачи посредством ГАМК-В рецепторов (вигабатрин, тиагабин), подавление ингибиторной передачи в таламокортикальных сетях, ответственных за генерацию спайк-волнового комплекса, и синхронизация в активации или инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепин), блокада кальциевых каналов L-типа и активация ГАМК-ергической передачи посредством ГАМК-А рецепторов (карбамазепин – КБЗ, окскарбазепин – ОКС), изменение ГАМК- и глутаматерги-

ческой передачи (габапентин) [5]. ПЭП с несколькими механизмами действия реже демонстрируют способность к аггравации течения эпилепсии, соответственно, более вероятно возникновение ФА для ПЭП с одним или двумя механизмами действия.

Цель исследования — проанализировать случаи ФА на фоне монотерапии впервые выявленной фокальной эпилепсии (ФЭ) у взрослых пациентов блокаторами натриевых каналов с учетом индекса эпилептиформной активности.

Пациенты и методы. В исследование был включен 201 пациент с впервые выявленной ФЭ — 116 (57,4%) мужчин и 85 (42,3%) женщин в возрасте от 16 лет до 81 года (средний возраст — 43,76±18,7 года). Чаще всего назначался ОКС (n=103), существенно реже — КБЗ (n=62) и лакозамид (ЛКМ; n=36)

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная эпилепсия; 2) комплаентность; 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) идиопатические (генетические) формы ФЭ; 3) отсутствие эпилептических приступов — медикаментозная/спонтанная ремиссия; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) беременность и лактация; 6) коморбидность по соматической и психиатрической патологии; 7) отказ от участия в исследовании; 8) политерапия; 9) нерегулярное посещение врача с отсутствием достоверных данных о катамнезе.

Диагноз устанавливался на основании типа приступов, критериев эпилептического синдрома, современного определения самого заболевания, в соответствии с рекомендациями Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [6].

Проводилась оценка динамики патологических электроэнцефалографических изменений с использованием индекса эпилептиформной активности (ИЭА). Оценивался усредненный ИЭА по формуле [7]:

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

Также оценивался суммарный ИЭА, представляющий сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений. При анализе руководствовались глоссарием терминов для описания клинической электроэнцефалографии (ЭЭГ) и терминологическим словарем приступов и иктальной ЭЭГ [8, 9].

Первым визитом считался тот, во время которого пациентам устанавливали диагноз на основании типа приступа и формы эпилепсии, наличия субклинических паттернов и их продолжительности, с использованием анамнестических данных и результатов видео-ЭЭГ-мониторинга; проводили анализ ИЭА при различных функциональных состояниях мозга. Последующие визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес с обязательным проведением клинической оценки эффективности/переносимости и подсчетом ИЭА.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлялись как $M \pm SD$ (M – средняя, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана [25-й; 75-й перцентили] – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Феномен ФА на фоне монотерапии ОКС, КБЗ и ЛКМ, потребовавший перевода пациентов на другой ПЭП, наблюдался в 1,9% случаев при применении ОКС (2 из 103); в 3,2% – при приеме КБЗ (2 из 62) и в 2,8% – при терапии ЛКМ (1 из 36). Данные о ФА на фоне монотерапии ОКС, КБЗ, ЛКМ представлены в табл. 1.

Приводим описание *клинических случаев*.

При приеме **ОКС** ФА развивался в двух случаях (1,9%):

– у мужчины в возрасте 37 лет с фокальной лобной эпилепсией (неуточненной этиологии), фокальными моторными → тоническими → версивными приступами (с изменением осознанности) с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы во время 2-го визита на фоне терапии ОКС в суточной дозе 1200 мг (15 мг/кг) были отмечены учащение наблюдавшихся ранее эпилептических приступов и наличие субклинических ЭЭГ-паттернов фокальных эпилептических приступов. Была проведена смена терапии на леветирацетам (ЛЕВ) в суточной дозе 2000 мг (25 мг/кг), что позволило добиться последующей медикаментозной ремиссии по приступам;

– у пациента в возрасте 23 лет с фокальной теменной (неуточненной этиологии) эпилепсией, фокальными сенсорными (без изменения осознанности) и/или → моторными приступами с изменением осознанности и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ во время 3-го визита на фоне приема ОКС в суточной дозе 1200 мг (19 мг/кг) отмечено появление новых типов приступов: с генерализованным началом → моторных → миоклонических (без нарушения осознанности) и их субклинических ЭЭГ-паттернов. Была проведена сме-

на терапии на ЛЕВ 2000 мг (31 мг/кг) в сутки с положительным эффектом в виде редукции появившихся новых эпилептических приступов и снижения частоты приступов, выявляемых до назначения ОКС.

На фоне приема **КБЗ** ФА развивался в двух случаях (3,2%):

– у мужчины 44 лет со структурной (лобной) эпилепсией, фокальным гипермоторным началом и изменением осознанности с переходом в билатеральный тонико-клонический во время 2-го визита, на фоне терапии КБЗ в суточной дозе 800 мг (9 мг/кг), отмечено появление нового типа приступов: с генерализованным началом → моторных → миоклонических (без нарушения осознанности). При замене КБЗ на вальпроат с пролонгированным высвобождением активного вещества в суточной дозе 1200 мг (13 мг/кг) отмечены снижение частоты приступов исходного типа и полная редукция приступов нового типа;

– у пациента в возрасте 45 лет со структурной (височной) эпилепсией, фокальным началом → моторными приступами → автоматизмами (с нарушением осознанности) и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ во время 3-го визита при приеме КБЗ в суточной дозе 800 мг (12 мг/кг) отмечено учащение и утяжеление клинических проявлений имеющихся приступов. На фоне замены ПЭП-терапии на ЛКМ 500 мг (5 мг/кг) в сутки отмечено снижение частоты приступов исходного типа более чем на 50%.

На фоне приема **ЛКМ** ФА был выявлен в одном случае (2,8%) – у пациентки 45 лет со структурной (лобной) эпилепсией с фокальными (моторными) эпилептическими приступами (с нарушением осознанности) и переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, на фоне терапии ЛКМ 300 мг (4,6 мг/кг) в сутки, во время 2-го визита наблюдалось появление эпилептических приступов с генерализованным началом → моторных → миоклонических приступов (без нарушения осознанности), которых не было ранее. ПЭП был заменен на ЛЕВ в дозе 2000 мг (30 мг/кг) в сутки, на фоне приема которого отмечены снижение частоты приступов исходного типа и полная редукция приступов нового типа.

Характеристика пациентов с ФА представлена в табл. 2. Следует отметить, что у всех пациентов отмечено увеличение суммарного ИЭА во время 2-го визита.

Прирост суммарного ИЭА у пациентов с ФА между 1-м и 2-м визитами составил 3,09; 3,05; 8,28; 7,79 и 6,44 у пациентов №1–5 соответственно, при этом у пациентов, при-

Таблица 1.

Table 1.

ФА на фоне монотерапии ПЭП, n (%)

FA in patients receiving AED monotherapy, n (%)

Признак	Препарат			Всего пациентов (n=201)
	ОКС (n=103)	КБЗ (n=62)	ЛКМ (n=36)	
Появление нового типа приступов	1 (0,9)	1 (1,6)	1 (2,8)	3 (1,5)
Увеличение частоты приступов	1 (0,9)	–	–	1 (0,5)
Увеличение частоты и утяжеление клинических проявлений	–	1 (1,6)	–	1 (0,5)
Итого...	2 (1,9)	2 (3,2)	1 (2,8)	5 (2,5)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. *Характеристика пациентов с развившейся ФА*
Table 2. *Characteristics of patients with PA*

Характеристики	№1	№2	Пациенты №3	№4	№5
Визит, во время которого выявлена ФА	2-й	3-й	2-й	3-й	2-й
ПЭП	ОКС	ОКС	КБЗ	КБЗ	ЛКМ
Суточная доза ПЭП, мг (мг/кг)	1200 (15)	1200 (19)	800 (9)	800 (12)	30 (4,6)
Пол	м	м	м	м	ж
Возраст, годы	38	23	44	45	45
Форма эпилепсии	Лобная	Теменная	Лобная	Височная	Лобная
Этиология	Неуточненная	Неуточненная	Структурная	Структурная	Структурная
Изменения на МРТ	Нет	Нет	Глиоз/пост-травматический	Глиоз/пост-инсультный	Глиоз/пост-инсультный
Тип приступов	Фокальные с нарушением осознанности и с переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (сенсорные) без нарушения осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (с моторным → гипермоторным началом) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (с моторным началом → с автоматизмами) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (моторные → версивные) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические
Частота приступов до назначения ПЭП	Редкие — один раз в 2–3 мес	Частые — до 4 раз в месяц	Редкие — один раз в 2–3 мес	Редкие — один раз в 2–3 мес	Средней частоты — более одного раза в месяц
Изменения типа приступов	Нет	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)	Нет	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)
Изменения частоты приступов	Да (стали частые — до 4 раз в месяц)	Да (стали очень частые — 4 раза и более в месяц)	Да (стали очень частые — 4 раза и более в месяц)	Да (очень частые — 4 раза и более в месяц)	Да (стали частые — до 4 раз в месяц)
ПЭП заменен на препарат, в суточной дозе, мг (мг/кг)	ЛЕВ, 2000 (25)	ЛЕВ, 2000 (31)	Вальпроат, 1200 (13)	ЛКМ, 500 (5)	ЛЕВ, 2000 (30)
Суммарный ИЭА					
Визит:					
1-й	6,09	2,42	9,94	9,7	15,63
2-й	9,18	5,47	18,22	17,49	22,07
3-й	2,5	4,71	4,68	6,63	3,14
4-й	1,63	1,16	4,05	3,85	3,37
5-й	1,72	1,11	2,95	3,24	3,16
До сна					
Визит:					
1-й	3,57	0	4,08	0	5,43
2-й	7	5,0	7,02	4,17	7,87
3-й	0	3,85	0	0	0
4-й	0	0	0	0	0
5-й	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2.

Continuing of table 2.

Характеристики	Пациенты				
	№1	№2	№3	№4	№5
Во время сна					
Визит:					
1-й	2,52	2,42	3,82	9,7	2,38
2-й	2,18	0,47	4,42	7,92	2,54
3-й	2,5	0,87	4,68	6,63	3,14
4-й	1,63	1,16	4,05	3,85	3,37
5-й	1,72	1,11	2,95	3,24	3,16
После сна					
Визит:					
1-й	0	0	2,04	0	7,81
2-й	0	0	6,78	5,41	11,67
3-й	0	0	0	0	0
4-й	0	0	0	0	0
5-й	0	0	0	0	0

Примечание. После смены ПЭП на другой препарат у данных пациентов отмечалось снижение ИЭА; пациенту №4 КБЗ был заменен на ЛКМ.

нимавших ОКС, прирост оказался в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших терапию КБЗ или ЛКМ. Также во время второго визита отмечался прирост ИЭА до сна: на 3,43; 5,0; 2,94; 4,17 и 2,44 у пациентов №1–5 соответственно. Относительный прирост суммарного ИЭА в период приема ПЭП по сравнению с исходными значениями составил 50,7 и 94,6% у пациентов, принимавших ОКС, 84,0 и 68,3% – у пациентов, получавших терапию КБЗ, 41,2% – при приеме ЛКМ.

Реже отмечалось увеличение ИЭА во время сна: лишь у двух пациентов (№3 и №5) суммарный прирост ИЭА во время сна составил 0,86 и 0,99 соответственно.

ИЭА после сна увеличился ко второму визиту только у пациентов №3–5, в отличие от пациентов №1 и №2, принимавших ОКС, у которых эпилептиформная активность после сна во время приема препарата не регистрировалась. Возможно, это связано именно с приемом ОКС.

Смена ПЭП производилась в день визита, во время которого была выявлена ФА. Динамика суммарного ИЭА между визитом, во время которого была диагностирована ФА, и последующим визитом, уже после смены ПЭП, была представлена уменьшением ИЭА на 72,8; 75,4; 74,3; 42,0 и 85,8% у пациентов №1–5 соответственно. Динамика суммарного ИЭА между визитом, во время которого была диагностирована ФА и произведена смена ПЭП, и заключительным визитом была представлена еще более значительным снижением суммарного ИЭА: на 81,3; 76,5; 83,8; 51,1 и 85,7% у пациентов №1–5 соответственно.

К концу исследования снижение суммарного ИЭА относительно его исходного значения составило 71,8; 54,2; 70,3; 66,6 и 79,8%, а снижение его максимальных значений, зарегистрированных на фоне приема ПЭП, вызвавших ФА, относительно исходных ИЭА оказалось равным 81,2; 79,7; 83,8; 81,5 и 85,7% (рис. 1).

Кроме вышеуказанных тенденций, была выявлена статистически значимая разница суммарного ИЭА между

1-м и 5-м визитами во всех пяти наблюдениях ($p=0,043$; рис. 2–6).

Также была проанализирована зависимость ИЭА от величины исходного ИЭА, от особенностей клинической картины (тип приступов, локализация очага, латерализация и пр.), однако из-за малого числа наблюдений определенных закономерностей выявить не удалось.

Обсуждение. В приведенном анализе представлены результаты ФА у пациентов с ФЭ, впервые выявленной на фоне приема блокаторов натриевых каналов (ОКС, КБЗ, ЛКМ), с учетом ИЭА.

Мы совершенно исключаем во всех представленных наблюдениях возможность ятрогенного варианта аггравации. Однако нельзя исключить сочетание фокальной и генерализованной эпилепсии, при которой генерализованные приступы в дебюте заболевания себя не проявили, либо в некоторых случаях наблюдалось естественное атипичное течение заболевания.

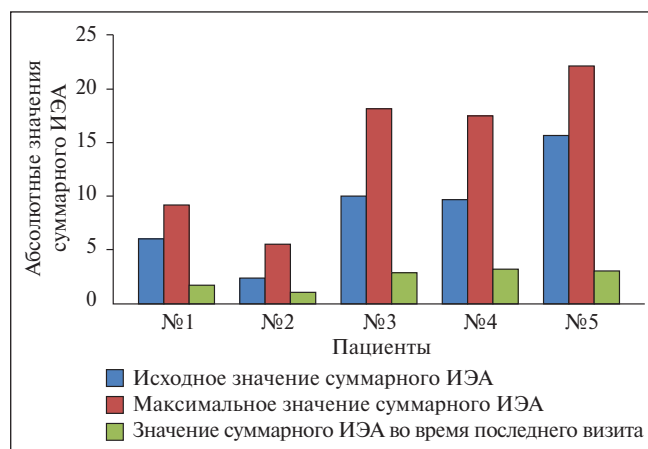


Рис. 1. Динамика суммарного ИЭА за время исследования
Fig. 1. Changes of total EAI during the follow-up

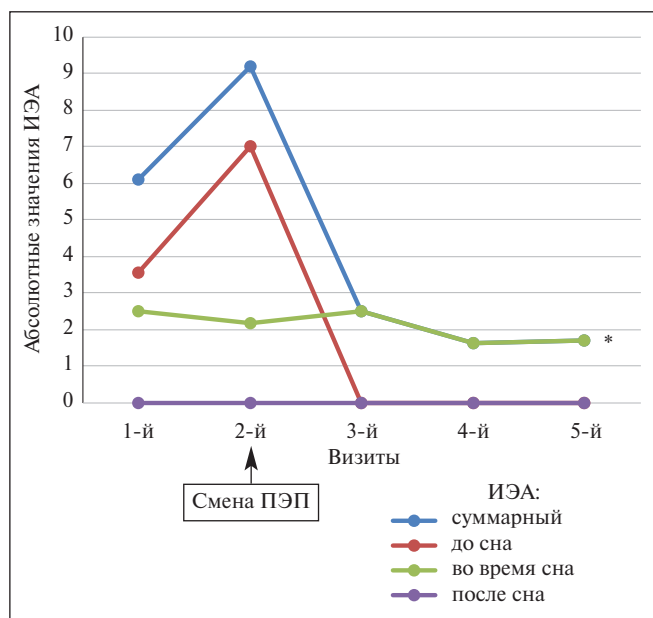


Рис. 2. Динамика суммарного ИЭА у пациента №1
Fig. 2. Changes of total EAI in patient №1

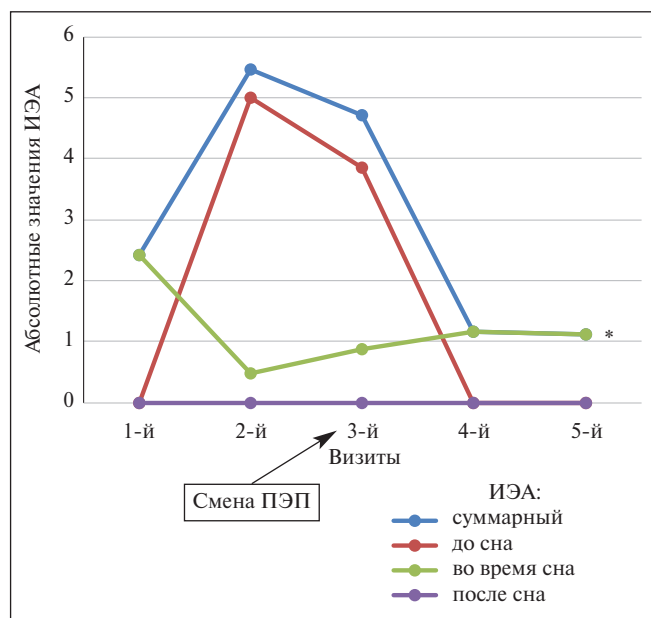


Рис. 3. Динамика суммарного ИЭА у пациента №2
Fig. 3. Changes of total EAI in patient №2

На фоне монотерапии ОКС, КБЗ и ЛКМ феномен ФА, потребовавший перевода пациентов на другой ПЭП, отмечен в 1,9% случаев при применении ОКС (2 из 103), в 3,2% — при КБЗ (2 из 62) и в 2,8% — при ЛКМ (1 из 36). Среди всей группы наблюдаемых ФА проявлялась в виде возникновения новых типов приступов — в 1,5% случаев (3 из 201), учащения ранее наблюдавшихся приступов — в 0,5% (1 из 201), сочетания учащения и утяжеления — в 0,5% (1 из 201). В настоящем исследовании ФА зарегистрирована в меньшей степени на фоне приема ОКС (абсолютные данные прироста ИЭА) и ЛКМ (относительный

прирост ИЭА), однако эти данные были статистически незначимыми. Оказалось, что ЭЭГ-коррелятом ФА является ИЭА, в частности суммарный ИЭА, который достоверно снижался при замене исходного ПЭП на препараты иного механизма действия. Таким образом, абсолютный прирост ИЭА оказался минимальным при терапии ОКС, а относительный — минимальным на фоне лечения ЛКМ, соответственно не исключено, что ОКС и ЛКМ обладают наименьшей ФА по объективному показателю ИЭА, что, возможно, связано с их принадлежностью к категории новых ПЭП, в отличие от КБЗ.

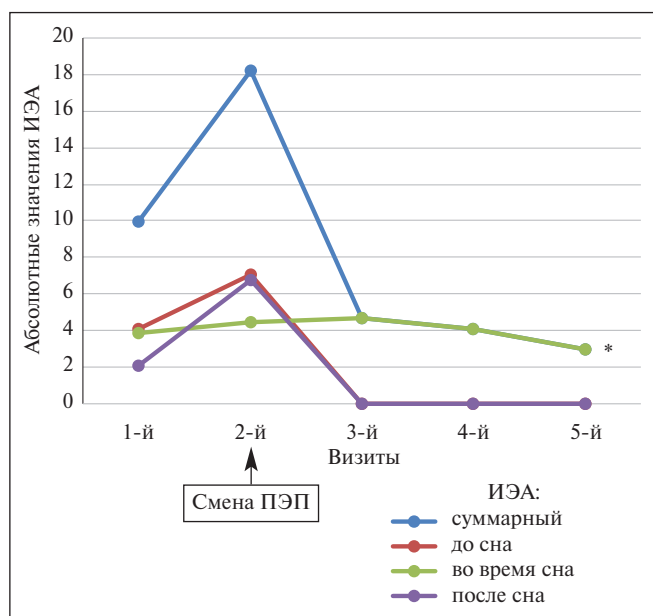


Рис. 4. Динамика суммарного ИЭА у пациента №3
Fig. 4. Changes of total EAI in patient №3

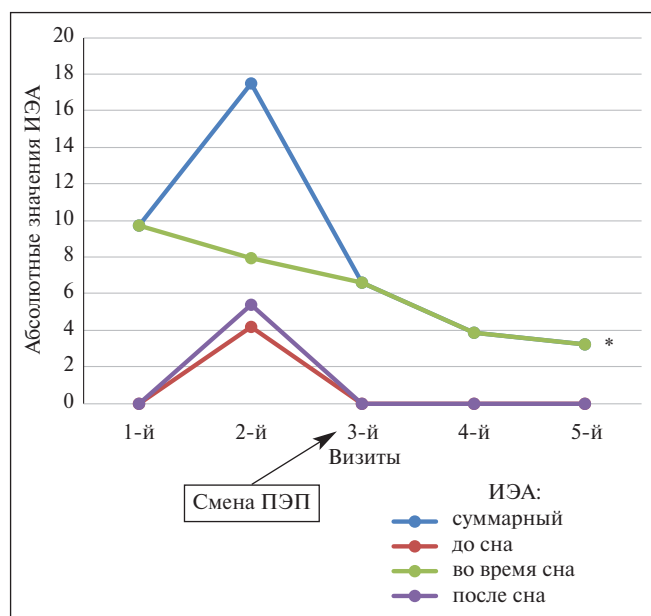


Рис. 5. Динамика суммарного ИЭА у пациента №4
Fig. 5. Changes of total EAI in patient №4

При терапии ФЭ препаратами — блокаторами натриевых каналов ИЭА во время и после сна оказался менее объективным отражением феномена аггравации.

Следует отметить, что клинические явления аггравации у пациентов №2 и №5 возникли позже ее ЭЭГ-коррелятов — максимальное увеличение суммарного ИЭА у обоих пациентов наблюдалось уже во время второго визита. Следовательно, необходимо суммарный ИЭА, как самый показательный, учитывать уже через 1 мес от начала приема ПЭП и в связи с этим приглашать пациентов на внеплановые визиты дополнительно еще через 1 мес.

В литературе достаточно широко представлены публикации, посвященные феномену ФА при применении блокаторов натриевых каналов при идиопатической генерализованной эпилепсии [2, 3], существенно меньше опубликованных данных о возникновении этого феномена при инициальной монотерапии ОКС, КБЗ, ЛКМ при ФЭ. Так, в экспериментальном исследовании С. Wallengren и соавт. [10] были изучены механизмы, лежащие в основе аггравации абсансных приступов на фоне приема КБЗ при ФЭ. Авторы использовали иммуногистохимическое исследование с-Fos для оценки характера нейрональной активации и ее взаимосвязи с выраженностью эпилептических приступов после введения КБЗ на модели абсансной эпилепсии у крыс. Известно, что продукция с-Fos увеличивается в ответ на внешние стимулы, поступающие к нейрону, в том числе при эпилептиформной активности. Соответственно, Fos-протеин позволяет выявить активированные нейроны и, таким образом, картировать функциональные зоны мозга, отвечающие на стимулы. Обсуждая механизм аггравации, авторы уточняют, что при приеме КБЗ она связана не с нейрональной активацией, а скорее с усилением нейрональной синхронизации, подтверждается ключевая роль ретикулярной формации в поддержании абсансов, но не в их инициации в эксперименте у крыс линии GAERS [10].

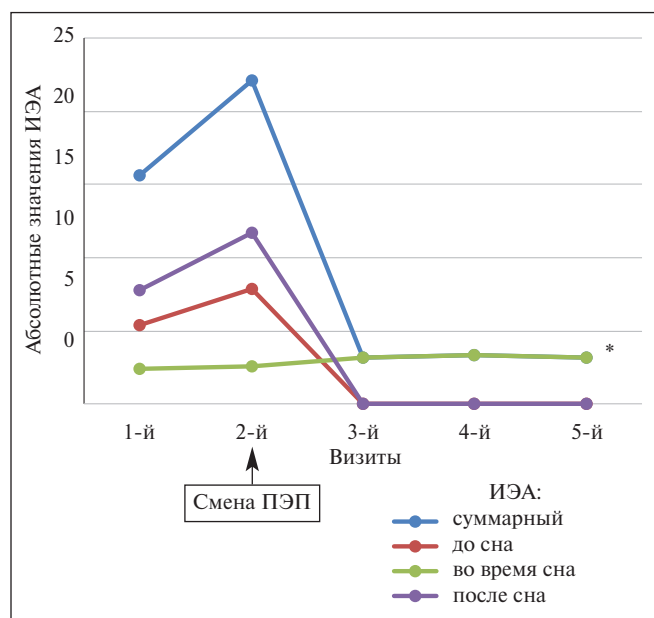


Рис. 6. Динамика суммарного ИЭА у пациента №5
Fig. 6. Changes of total EAI in patient №5

В работе N.M. Pires и соавт. [11] было показано, что прием КБЗ приводит к аггравации приступов абсансов в эксперименте на двух моделях мышей. Авторы указывают на механизм ФА посредством усиления субмаксимальных токов через $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ ГАМК-рецепторы под действием КБЗ, что может играть роль в развитии феномена ГАМК-опосредованной аггравации абсансных приступов.

Феномен ФА может возникать при применении практически любых ПЭП [12]. Несмотря на то что предложено несколько механизмов ФА, лекарственные эффекты, лежащие в его основе, остаются неизученными. Предполагаемые механизмы должны быть связаны со специфическими фармакодинамическими эффектами ПЭП. Патопизиология феномена аггравации приступов включает такие неспецифические причины, как: парадоксальная интоксикация (хроническая дозозависимая или острая идиосинкразическая); парадоксальная реакция при назначении ПЭП при его нетоксической концентрации в сыворотке крови; неправильный выбор препарата (этот вопрос в данной статье не рассматривается), следствием назначения которого становится повышение представленности эпилептиформных разрядов между приступами; ПЭП-индуцированная энцефалопатия [1].

Предполагается, что блокада потенциал-зависимых натриевых каналов КБЗ, ОКС, ЛКМ, фенбарбиталом, примидоном, фенитоином, ламотриджином, эсликарбапином может быть одним из механизмов ФА, подавляя распространение потенциала действия в гипервозбудимых нейронах и усиливая кортикальное торможение, лежащее в основе медленноволнового компонента спайк-волновых комплексов [13].

В настоящем исследовании при изменении типа приступов назначался препарат из другой фармакодинамической группы, т. е. с другим механизмом действия. В случае повышения частоты приступов в клиническом наблюдении №4 была проведена замена КБЗ на ЛКМ (замена блокатора натриевых каналов с быстрой инактивацией каналов на блокатор с медленной инактивацией) с последующим снижением частоты исходного типа приступов более чем на 50%. Соответственно принципиально такая замена возможна, однако она должна быть проанализирована в последующем при дальнейшем накоплении материала.

В литературе сообщается о более частом возникновении ФА: в публикации В.А. Карлова [14] у ретроспективно проанализированных пациентов с фармакорезистентной эпилепсией ФА встречалась в 8,9% случаев (45 из 505), и, в частности, среди пациентов с парциальной эпилепсией — в 7,3% (28 из 386).

В исследовании, проведенном А.С. Котовым [15], у пациентов в возрасте 18–89 лет было выявлено, что истинная аггравация наблюдалась у 4,7% пациентов, принимающих ламотриджин, у 3,7% — КБЗ и у 3,3% — топирамат. У пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией вследствие замены препарата на аналог было выявлено 17 случаев аггравации, связанной с КБЗ, шесть — с вальпроатом, шесть — с топираматом и по одному случаю с ламотриджином и ЛЕВ. Наличие данного феномена ассоциировалось с резистентным течением эпилепсии и худшим прогнозом.

В исследовании М. Vendrame и соавт. [16] продемонстрировано, что в 4,1% случаев (12 из 290) при инициальном назначении ОКС в детском возрасте отмечается ухудшение клинических проявлений приступов, появление приступов нового типа, а также диффузной и генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ, которой не отмечалось до его назначения. Аггравирующее влияние ОКС на эпилептические приступы было впоследствии показано в экспериментальной работе на модели абсансной эпилепсии у мышей с мутацией ГАМК-А рецептора — ОКС приводил к увеличению числа спайк-волновых разрядов, регрессировавших при применении вальпроевой кислоты [17].

Полученные данные подтверждаются другими исследованиями в детской популяции: А.А. Холин и соавт. [18], проанализировав 28 клинических случаев ФА при терапии левитирацетамом у детей в возрасте от 5 мес до 9 лет, выявили, что особенностями преаггравационной фоновой ЭЭГ на фоне препарата была высокая представленность диффузных эпилептиформных разрядов (78,6%) и мультирегионарных разрядов (49,2%). М.Б. Миронов и соавт. [19] продемонстрировали развитие ФА у 83,3% (10 из 12) детей, получающих КБЗ или ОКС. В систематическом обзоре, выполненном J.S. Ortiz de la Rosa и соавт. [20], наличие ФА было обнаружено у 17% пациентов детского возраста (из 797) на фоне приема ЛКС при фармакорезистентной эпилепсии.

Приведенные исследования указывают на более высокую частоту развития ФА при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых, а у детей — практически на порядок выше, чем у взрослых. В настоящем исследовании у взрослых пациентов при впервые выявленной ФЭ ФА выявлялась в 1,5–3 раза реже по сравнению с показателями для фармакорезистентной ФЭ.

В настоящем исследовании процент выявления ФА существенно более низкий, чем в литературе, что, вероятнее всего, объясняется назначением блокаторов натриевых каналов в качестве препаратов стартовой терапии у взрослых, детальным комплексным подходом и наблюдением за пациентом в динамике. Дополнительным объективным критерием развития ФА явился суммарный ИЭА и ИЭА до сна, который повысился у всех пациентов с феноменом ФА. Замена препарата, вызвавшего ФА, во всех случаях привела к по-

ложительному клиническому эффекту и статистически значимому снижению суммарного ИЭА. Таким образом, комплексное и персонализированное сопровождение пациента в динамике после инициального назначения ПЭП может способствовать раннему прогнозированию и выявлению феномена ФА.

В проведенном исследовании продемонстрированы клинические случаи ФА, представленные учащением и/или утяжелением имевшихся приступов либо появлением приступов нового типа после введения блокаторов натриевых каналов (КБЗ, ОКС, ЛКМ). ФА может возникнуть при применении любого ПЭП. Поэтому при назначении ПЭП-терапии следует рассматривать возможность развития ФА, а также необходимо повторно уточнять тип и тяжесть эпилептических приступов, несмотря на ряд других имеющихся причин изменения динамики заболевания. Для профилактики или коррекции возникновения ФА, вызванной ПЭП, необходимо:

- 1) точно определить тип приступов и форму эпилептического синдрома, в соответствии с которыми и применять ПЭП;
- 2) знать и учитывать способность ПЭП утяжелять течение определенных типов приступов;
- 3) поддерживать высокий уровень осторожности у пациентов в отношении ФА-эффекта ПЭП.

К группам высокого риска относятся младенцы и дети младшего возраста с определенными эпилептическими синдромами, пациенты с когнитивными нарушениями, полипрагмазией, высокой частотой приступов или возникновением различных типов эпилептических приступов до начала лечения, а также пациенты с высокой представленностью эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

Заключение. ФА представляет собой до конца не изученный феномен, поэтому при назначении ПЭП всегда следует учитывать возможность ее возникновения. Изменение типа приступов, увеличение частоты и/или утяжеление существовавших ранее эпилептических припадков на фоне стартового назначения или повышения суточной дозы ПЭП следует рассматривать как ФА, а увеличение суммарного ИЭА и ИЭА до сна, согласно полученным данным, может являться ранним объективным критерием ФА при ФЭ у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: БИНОМ; 2019. 896 с.
[Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019. 896 p. (In Russ.)].
2. Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: An overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Aug;97:212–8. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.036. Epub 2019 Jun 26.
3. Murthy J. Seizure aggravation with antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsies. *Neurol India.* Jan-Feb 2011;59(1):51–2. doi: 10.4103/0028-3886.76858
4. Arhan E, Serdaroglu A, Hirfanoglu T, Kurt G. Aggravation of seizures and status epilepticus after vagal nerve stimulation therapy: the first pediatric case and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2018 Sep;34(9):1799–801. doi: 10.1007/s00381-018-3806-x. Epub 2018 Apr 22.
5. Brigo F, Trinka E. Drug-induced seizures. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E, editors. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children.* Cambridge: Cambridge University Press; 2019. P. 840–2.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512–21. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
7. Карлов ВА, Кожокару АБ, Власов ПН и др. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7):35–43.

- [Karlov VA, Kozhokaru AB, Vlasov PN, et al. Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):35-43. doi: 10.17116/jnevro202012007135 (In Russ.)].
8. Карлов ВА, Айвазян СО. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах. Москва: АНО Учебный центр «Невромед-Клиника»; 2020. 72 с.
[Karlov VA, Ayvazyan SO. *Epilepsiya v terminakh, vizual'nykh i EEG patternakh* [Epilepsy in terms of visual and EEG patterns. Moscow: ANO Training Center «Nevromed-Clinic»; 2020. 72 p. (In Russ.)].
9. Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017 Aug 4;2:170-85. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.002. eCollection 2017.
10. Wallengren C, Li S, Morris MJ, et al. Aggravation of absence seizures by carbamazepine in a genetic rat model does not induce neuronal c-Fos activation. *Clin Neuropharmacol*. Mar-Apr 2005;28(2):60-5. doi: 10.1097/01.wnf.0000159955.87511.bc
11. Pires NM, Bonifacio MJ, Soares-da-Silva P. Carbamazepine aggravates absence seizures in two dedicated mouse models. *Pharmacol Rep*. 2015 Oct;67(5):986-95. doi: 10.1016/j.pharep.2015.03.007. Epub 2015 Mar 23.
12. Мухин КЮ, Пылаева ОА. К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами. *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(2):30-1. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-30-31
[Mukhin KYu, Pylaeva OA. The problem of aggravation of epileptic seizures during therapy with antiepileptic drugs. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(2):30-1. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-30-31 (In Russ.)].
13. Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of Sodium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jun 1;6(6):a022814. doi: 10.1101/cshperspect.a022814
14. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 717 с.
[Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachev* [Epilepsy in Children and Adults, Women and Men: A Guide for Physicians]. Moscow: Medicine; 2010. 717 p. (In Russ.)].
15. Котов АС. Противосудорожные препараты и аггравация приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11-2):32-6. doi: 10.17116/jnevro201411411232-36
[Kotov AS. Antiepileptic drugs and seizure aggravation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(11-2):32-6. doi: 10.17116/jnevro201411411232-36 (In Russ.)].
16. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2116-20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01210.x. Epub 2007 Jul 21.
17. Kim TH, Reid CA, Petrou S. Oxcarbazepine and its active metabolite, (S)-licarbazepine, exacerbate seizures in a mouse model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Jan;56(1):e6-9. doi: 10.1111/epi.12866. Epub 2014 Dec 8.
18. Холин АА, Федонюк ИД, Колпакчи ЛМ и др. Аггравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактики. *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(1):5-22.
[Kholin AA, Fedonyuk ID, Kolpakchi LM, et al. Aggravation of epilepsy on levetiracetam therapy: 28 clinical observations, risk factors and possibility of prophylactic. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2014;9(1):5-22 (In Russ.)].
19. Миронов МБ, Мухин КЮ, Какаулина ВС. Аггравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина. *Фарматека*. 2012;1(234):67-71.
[Mironov MB, Mukhin KYu, Kakaolina VS. Aggravation of Epileptic Negative Myoclonus Against the Background of Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine in Children. *Farmateka*. 2012;1(234):67-71 (In Russ.)].
20. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodriguez PJ, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. 2018 Mar;56:34-40. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.014. Epub 2018 Feb 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.06.2021/15.07.2021/17.07.2021

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.

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

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

Ажигова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>

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

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

Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialорреи у пациентов с детским церебральным параличом

Куренков А.Л.¹, Кузенкова Л.М.¹, Черников В.В.¹, Бурсагова Б.И.¹, Нежелская А.А.¹, Артеменко А.Р.²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сиалоррея является серьезной медицинской проблемой: она трудно поддается лечению и может приводить к тяжелым осложнениям. Почти всегда хроническая сиалоррея сопровождается ограничением контактов ребенка со сверстниками, нарушениями социализации, значительным снижением качества жизни. Сегодня ботулинотерапия может быть тем эффективным инструментом, который в значительной степени уменьшает проявления сиалорреи.

Целью нашей работы была оценка опыта применения препарата Ксеомин (IncobotulinumtoxinA) в лечении сиалорреи у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича (ДЦП).

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с ДЦП, из них 14 (58,3%) девочек и 10 (41,7%) мальчиков, с разными формами заболевания: 4 (16,6%) — со спастическим гемипарезом, 6 (25,0%) — со спастической диплегией и 14 (58,3%) — со спастическим тетрапарезом. Инъекции IncobotulinumtoxinA выполнялись под ультразвуковым контролем билатерально в околоушные и подчелюстные слюнные железы в общей дозе от 40 до 100 ЕД (min 1,3, max 4,5 ЕД/кг массы тела). Для оценки эффективности лечения применяли Шкалу оценки влияния слюнотечения и Шкалу изменения общего впечатления через 1, 3 и 6 мес после инъекций IncobotulinumtoxinA.

Результаты и обсуждение. Ботулинотерапия приводила к значимому снижению выделения слюны из полости рта через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA, что было оценено по снижению среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения с $78,6 \pm 9,6$ (min 62, max 95; 95% ДИ 74,6–82,7) до $48,7 \pm 6,7$ (min 25, max 61; 95% ДИ 45,8–51,6) и $52,7 \pm 8,5$ (min 22, max 65; 95% ДИ 49,1–56,3) соответственно и по положительной оценке по Шкале изменения общего впечатления до плюс $1,3 \pm 0,8$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 1,0–1,6) и плюс $1,0 \pm 0,7$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 0,8–1,3) соответственно. У 4 (16,6%) пациентов были отмечены нежелательные явления, которые были квалифицированы как легкие у трех пациентов (не требовали специального лечения и полностью купировались в течение 6 сут) и умеренной степени выраженности у одного пациента (также не требовало специального лечения и полностью купировалось в течение 3 нед).

Заключение. У большинства (79,1%) пациентов с ДЦП можно добиться высокой эффективности в снижении сиалорреи, и этот эффект сохраняется как минимум в течение 3 мес.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; сиалоррея; слюнотечение; IncobotulinumtoxinA; ботулинотерапия; Шкала оценки влияния слюнотечения; Шкала изменения общего впечатления.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для цитирования: Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Черников ВВ и др. Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сиалорреи у пациентов с детским церебральным параличом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59

IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy

Kurenkov A.L.¹, Kuzenkova L.M.¹, Chernikov V.V.¹, Bursagova B.I.¹, Nezhelskaya A.A.¹, Artemenko A.R.²

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; ²I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2, Lomonosovsky prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Sialorrhea is a severe medical problem that is difficult to treat, which can lead to serious complications. In almost all cases, chronic sialorrhea is accompanied by a restriction of the child's contacts with peers, socialization difficulties, and a significant decrease in the quality of life. Nowadays, botulinum therapy can be an effective tool that significantly reduces sialorrhea manifestation.

Objective: to evaluate the effectiveness of Xeomin (incobotulinumtoxinA) in the treatment of sialorrhea in patients with spastic infantile cerebral palsy (ICP).

Patients and methods. We enrolled 24 children with ICP (14 (58.3%) females, and 10 (41.7%) males) with various disease forms: 4 (16.6%) — with spastic hemiparesis, 6 (25.0%) — with spastic diplegia, and 14 (58.3%) — with spastic quadriplegia. IncobotulinumtoxinA injections were performed bilaterally in the parotid and submandibular salivary glands under ultrasound control at a total dose of 40–100 U (min 1.3, max 4.5 U/kg of body weight). IncobotulinumtoxinA. The Drooling Impact (DIS) and the Global Impression of Change Scale (GICS) were used 1, 3 and 6 months after IncobotulinumtoxinA injections to assess treatment effectiveness.

Results and discussion. Botulinum toxin therapy resulted in a significant decrease in saliva discharge from the oral cavity 1 and 3 months after IncobotulinumtoxinA injections, which was demonstrated by a reduction in mean DIS score from 78.6 ± 9.6 (min 62, max 95 points; 95% CI 74.6–82.7) to 48.7 ± 6.7 (min 25, max 61 points; 95% CI 45.8–51.6) and 52.7 ± 8.5 points (min 22, max 65; 95% CI 49.1–56.3), respectively, as well as an increase in delta GICS score up to $+1.3 \pm 0.8$ (min 0, max 3 points; 95% CI 1.0–1.6) and $+1.0 \pm 0.7$ points (min 0, max 3 points; 95% CI 0.8–1.3), respectively. Adverse events were observed in 4 patients (16.6%), which were classified as mild in 3 patients (did not require special treatment and completely stopped within six days) and moderate in 1 patient (also did not require special treatment and completely stopped within three weeks). **Conclusion.** In the majority (79.1%) of patients with ICP, it is possible to achieve high efficiency in reducing sialorrhea and this effect persists for at least 3 months.

Keywords: infantile cerebral palsy; sialorrhea; salivation; IncobotulinumtoxinA; botulinum therapy; Drooling Impact Scale; Global Impression of Change Scale.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Chernikov VV, et al. IncobotulinumtoxinA in the treatment of sialorrhea in patients with infantile cerebral palsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):52–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59

Детский церебральный паралич (ДЦП) является неврологическим заболеванием, при котором страдают многие системы организма: нарушается работа центральной нервной системы с контролем произвольных движений, страдают структура и функция мышц, развиваются вторичные ортопедические нарушения, возникают нарушения зрения и слуха, отмечаются нарушения когнитивных функций и речи, формируется структурная эпилепсия, возникают белково-энергетическая недостаточность и другие нарушения [1]. Двигательные нарушения безусловно определяют основную тяжесть состояния ребенка и прогноз для его физического развития, обучения, социализации [2].

Однако негативное влияние отдельных нарушений жизнедеятельности при ДЦП (например, такого как сialоррея) может быть очень значительным [3]. Это связано с тем, что сialоррея является сложной медицинской проблемой, для которой характерно развитие многочисленных осложнений. Одними из первых при постоянно присутствующей сialоррее развиваются водно-электролитные нарушения, связанные с обезвоживанием из-за потери жидкости, электролитов и белка со слюной [4]. Также достаточно быстро присоединяется развитие периорального дерматита, а при выраженной сialоррее зачастую наблюдается поражение кожи рук, шеи и груди [5]. Если также наблюдается так называемая задняя сialоррея, когда слюна вследствие нарушения нейромышечной регуляции и несовершенства рефлекторного акта глотания при ДЦП стекает по задней стенке глотки, то у пациентов отмечаются частые поперхивания. В этой ситуации возможны повторные эпизоды аспирации слюны с развитием тяжелых аспирационных пневмоний [6].

Помимо чисто медицинских нарушений, сialоррея отрицательно влияет на социальные аспекты жизни пациентов и членов их семей: приводит к ограничению социальных контактов ребенка, повышает нагрузку на ухаживающих лиц вследствие необходимости частой смены и стирки одежды ребенка, уборки и очищения от слюны предметов мебели, игрушек и т. д., таким образом значимо снижая качество жизни ребенка и его окружения [3].

До 0,6% детей в общей популяции имеют клинически значимую хроническую сialоррею (слюнотечение) [7]. Среди пациентов с ДЦП избыточное слюнотечение отмечается в 10–38% случаев [8]. Причиной сialорреи может быть избыточная продукция слюны — так называемая идиопатическая гиперсаливация или гиперсаливация, обусловленная прие-

мом некоторых лекарственных средств. При большинстве форм ДЦП, в том числе при всех спастических формах, сialоррея обусловлена дискоординацией механизмов контроля перемещения слюны в полости рта и нарушениями акта глотания при произвольном или пищевом стимуле [6]. В специальном исследовании было проведено сравнение слюноотделения у здоровых детей и пациентов с разными формами ДЦП (n=100) [9]. Авторами было показано, что выделение слюны как околоушной, так и подчелюстной слюнными железами одинаково у здоровых детей и их сверстников со спастическими формами ДЦП. Исключение составили пациенты с дискинетической формой заболевания, у которых было выявлено достоверно большее выделение слюны околоушной и подчелюстной слюнными железами, а также был повышен коэффициент слюнотечения, отражающий процент времени, в течение которого у пациента наблюдается слюнотечение. Поэтому сегодня сialоррея у пациентов с дискинетической формой ДЦП рассматривается как избыточная продукция слюны, которая развивается вследствие гиперкинетических движений оральной мускулатуры [6].

В лечении хронической сialорреи у детей существует несколько терапевтических подходов: инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в слюнные железы; применение гликопирролата — быстродействующего антагониста мускариновых рецепторов пролонгированного действия; оральные моторные упражнения; оральная сенсомоторная терапия; поведенческая терапия; аппликация гиосциновых пластырей; хирургические методы лечения [7, 10]. Согласно недавнему системному обзору, посвященному методам лечения ДЦП и основанному на оценке доказательных клинических исследований, наилучшие результаты для коррекции слюнотечения были отмечены для препаратов БТА [10]. Первая публикация об использовании этого терапевтического подхода при ДЦП относится к 2001 г. [11], когда были представлены отдельные клинические наблюдения. В последующие десять лет появилось много публикаций, посвященных применению инъекций препаратов БТА при сialоррее у детей [12–14]. А уже в 2013 г., по результатам обзора опубликованных клинических исследований, лечение сialорреи при ДЦП с помощью метода ботулинотерапии было признано эффективным (*уровень доказательности В*) [15]. К настоящему времени имеется большое число публикаций, посвященных применению препаратов БТА для лечения сialорреи у детей с ДЦП — это описания клинических случаев,

открытые исследования и многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые длительные клинические исследования с большим числом наблюдений, выполненные в соответствии со всеми критериями доказательной медицины [16–18]. На основании результатов самого крупного клинического исследования — проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPEXI) Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2020 г. предоставило разрешение на применение препарата Ксеомин в терапии хронической сialореи у детей и подростков в США [18]. В начале 2021 г. Минздрав России одобрил новое показание для препарата БТА Ксеомин — «Хроническая сialорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет»¹, что открывает широкие возможности применения этого лекарственного средства для лечения избыточного слюнотечения у детей с различными нозологическими формами, в том числе при ДЦП.

Целью нашей работы была оценка опыта применения препарата Ксеомин (IncobotulinumtoxinA) в лечении сialореи у пациентов с ДЦП.

Пациенты и методы. На базе отделения психоневрологии Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) здоровья детей Минздрава России с апреля 2017 г. по апрель 2021 г. было проведено открытое исследование.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие спастической формы ДЦП (спастический тетрапарез, спастическая диплегия или гемипаретическая форма), независимо от уровня больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS);
- 2) наличие избыточного слюнотечения (хронической сialореи) в течение ≥ 6 мес;
- 3) значение, полученное по Шкале оценки влияния слюнотечения (The Drooling Impact Scale, DIS), > 50 баллов;
- 4) возраст пациента на момент проведения инъекции от 2 до 18 лет;
- 5) информированное согласие родителя (законного представителя) ребенка на проведение инъекций БТА по показаниям, выходящим за пределы официально зарегистрированных;
- 6) комплаентность родителей к выбранному лечению и согласие на проведение всех запланированных через 1, 3 и 6 мес контрольных осмотров.

Шкала оценки влияния слюнотечения представляет собой опросник из 10 пунктов, каждый из которых оценивается родителем ребенка значением от 0 до 10 баллов [19]. Отсутствие признака обозначается как 0, а максимальная его выраженность — как 10 баллов. Наибольшее значение по этой шкале составляет 100 баллов, что соответствует постоянно присутствующей хронической сialорее с максимально выраженным негативным влиянием на ребенка и ухаживающее лицо в течение последней недели перед заполнением опросника.

Критериями не включения пациентов в исследование являлись:

- 1) предшествующая ботулинотерапия, проведенная менее чем за 6 мес до включения в исследование, в том числе для лечения спастичности;
- 2) предшествующее хирургическое лечение по поводу избыточного слюнотечения;
- 3) выраженные проявления дистонии или хореоатетоза в мышцах головы и шеи.

Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с ДЦП: 14 (58,3%) девочек и 10 (41,7%) мальчиков. Распределение по формам ДЦП: 4 (16,6%) — спастический гемипарез, 6 (25,0%) — спастическая диплегия и 14 (58,3%) — спастический тетрапарез. Распределение пациентов по системе GMFCS (уровни): II — 5 (20,8%), III — 5 (20,8%), IV — 9 (37,5%), V — 5 (20,8%). Средний возраст пациентов составил $8,0 \pm 3,7$ года (от 2 до 17 лет); средняя масса тела пациентов — $21,4 [15,3; 23,7]$ кг (min 10,4, max 62,0 кг).

Все дети поступали в отделение психоневрологии НМИЦ здоровья детей для проведения комплексного лечения, которое включало реабилитационные мероприятия и, при наличии показаний, ботулинотерапию. Включенные в исследование пациенты не получали ботулинотерапию ранее для лечения сialореи или имели опыт применения препаратов БТА для лечения двигательных нарушений, но не ранее чем за 6 мес до включения в исследование. Перед проведением процедуры ботулинотерапии ребенок осматривался как минимум двумя врачами, прошедшими обучение и сертифицированными для использования препаратов БТА, для определения показаний к выполнению инъекций. Родители или опекуны подписывали специально разработанный протокол информированного согласия, который включал диагноз ребенка, его возраст и массу тела, полный протокол процедуры с указанием дозы препарата для каждой слюнной железы, общей дозы на процедуру и дозы на 1 кг массы тела. Непосредственно перед инъекциями препарат восстанавливался 0,9% раствором натрия хлорида до содержания 50 ЕД IncobotulinumtoxinA (Ксеомина) в 1 мл. Для инъекций использовали инсулиновые шприцы с длиной иглы 12 мм. Введение IncobotulinumtoxinA осуществляли под ультразвуковым контролем точности проведения инъекций.

Суммарная доза IncobotulinumtoxinA на процедуру для коррекции сialореи колебалась в пределах от 40 до 100 ЕД (min 1,3, max 4,5 ЕД/кг массы тела). При повторных инъекциях доза IncobotulinumtoxinA для некоторых пациентов могла быть увеличена, но все равно не превышала 100 ЕД на процедуру для введения в слюнные железы.

После выполнения инъекций IncobotulinumtoxinA все пациенты проходили контрольные осмотры через 1, 3 и 6 мес после выполнения инъекций. Помимо определения баллов по Шкале оценки влияния слюнотечения во время контрольного осмотра, каждый ребенок был оценен родителями по Шкале изменения общего впечатления (Global Impression of Change Scale, GICS) с 7-балльной градацией общего впечатления (–3 — значительное ухудшение; –2 — умеренно выраженное ухудшение; –1 — минимальное ухудшение; 0 — без изменений; +1 — минимальное улучшение; +2 — умеренно выраженное улучшение; +3 — значительное улучшение) [20].

На использование препарата Ксеомин по незарегистрированным показаниям было получено согласие локального этического комитета НМИЦ здоровья детей и добро-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

вольное информированное согласие законных представителей пациентов. Это было необходимо, так как большинство пациентов были включены в наше исследование до момента одобрения Минздравом России показания «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет» для препарата БТА Ксеомин.

Статистический анализ был проведен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (США) version 26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Большинство показателей подчинялись нормальному распределению и описывались с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), минимума и максимума (min, max) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость различий количественных показателей в трех и более группах оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) путем расчета F-критерия Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе. Для сравнения значений показателя на разных этапах наблюдения применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая. Статистические значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Общая доза IncobotulinumtoxinA на процедуру инъекций в слюнные железы во всей группе пациентов с ДЦП составила $65,8 \pm 18,6$ ЕД (min 40, max 100; 95% ДИ 57,9–73,7) и $3,2 \pm 0,7$ ЕД/кг (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,9–3,6) при расчете на 1 кг массы тела. Распределение общей дозы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлено в табл. 1.

Пациентов с GMFCS I в нашей выборке не было.

Средние дозы IncobotulinumtoxinA были рассчитаны для каждой слюнной железы и представлены в табл. 2.

Средний балл по Шкале оценки влияния слюнотечения для всей группы пациентов до начала терапии составил $78,6 \pm 9,6$ (min 62, max 95; 95% ДИ 74,6–82,7). На фоне лечения была отмечена статистически значимая положительная динамика в виде снижения среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения, которая была максимально выражена через 1 мес после проведения инъекций

Таблица 1.

Распределение общей дозы IncobotulinumtoxinA на процедуру инъекций в слюнные железы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS

Table 1. *Total IncobotulinumtoxinA dose for the salivary gland injection procedure distribution, depending on the diagnosis and Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level*

Показатель	Возраст, годы	Общая доза, ЕД	Общая доза, ЕД/кг массы тела
Гемипаретическая форма	$8,3 \pm 3,0$ (min 5, max 12; 95% ДИ 3,5–13)	$67,5 \pm 9,6$ (min 60, max 80; 95% ДИ 52,3–82,7)	$3,4 \pm 0,5$ (min 3, max 4; 95% ДИ 2,7–4,1)
Спастическая диплегия	$8,2 \pm 5,1$ (min 2, max 17; 95% ДИ 2,8–13,5)	$71,7 \pm 22,3$ (min 40, max 100; 95% ДИ 48,3–95,1)	$3,3 \pm 1,1$ (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,1–4,5)
Спастический тетрапарез	$7,8 \pm 3,5$ (min 2, max 13; 95% ДИ 5,7–9,8)	$62,9 \pm 19,4$ (min 40, max 100; 95% ДИ 51,7–74,1)	$3,2 \pm 0,6$ (min 2,1, max 4,1; 95% ДИ 2,8–3,5)
p	0,967	0,634	0,834
GMFCS II	$10,4 \pm 4,2$ (min 7, max 17; 95% ДИ 5,2–15,6)	$78,0 \pm 14,8$ (min 60, max 100; 95% ДИ 59,6–96,4)	$3,2 \pm 1,2$ (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 1,7–4,7)
GMFCS III	$6,0 \pm 3,0$ (min 2, max 9; 95% ДИ 2,3–9,7)	$62,0 \pm 17,9$ (min 40, max 90; 95% ДИ 39,8–84,2)	$3,5 \pm 0,5$ (min 2,8, max 4,1; 95% ДИ 2,9–4,1)
GMFCS IV	$7,4 \pm 3,5$ (min 4, max 13; 95% ДИ 4,7–10,2)	$64,4 \pm 20,7$ (min 40, max 100; 95% ДИ 48,5–80,3)	$3,4 \pm 0,6$ (min 2,5, max 4,1; 95% ДИ 2,9–3,9)
GMFCS V	$8,4 \pm 3,8$ (min 2, max 12; 95% ДИ 3,6–13,2)	$60,0 \pm 18,7$ (min 40, max 90; 95% ДИ 36,8–83,2)	$2,8 \pm 0,5$ (min 2,1, max 3,3; 95% ДИ 2,2–3,4)
p	0,299	0,667	0,213

Таблица 2.

Дозы IncobotulinumtoxinA для околоушной и подчелюстной слюнных желез (n=24), ЕД

Table 2. *IncobotulinumtoxinA doses for parotid and submandibular salivary glands (n=24)*

Железа	M±SD	95% ДИ	Min; max
Околоушная слюнная:			
ЕД	$16,1 \pm 4,7$	14,2–18,1	10; 25
ЕД/кг массы тела	$0,8 \pm 0,2$	0,7–0,9	0,3; 1,1
Подчелюстная слюнная:			
ЕД	$16,8 \pm 4,9$	14,7–18,8	10; 25
ЕД/кг массы тела	$0,8 \pm 0,2$	0,7–0,9	0,3; 1,2

Таблица 3. *Изменения значений по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS*
 Table 3. *Drooling Impact Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on the diagnosis and GMFCS level*

Показатель	До терапии (0)	Через 1 мес (1)	Через 3 мес (2)	Через 6 мес (3)	p
Гемипаретическая форма	82,0±3,2 (min 79, max 86; 95% ДИ 77,0–87,0)	50,5±3,4 (min 47, max 55; 95% ДИ 45,1–55,9)	56,5±6,2 (min 49, max 64; 95% ДИ 46,6–66,4)	71,3±6,4 (min 63, max 78; 95% ДИ 61,1–81,4)	p=0,011 p ₀₋₁ =0,003 p ₀₋₂ =0,014
Спастическая диплегия	81,5±11,1 (min 65, max 95; 95% ДИ 69,8–93,2)	50,0±4,4 (min 44, max 57; 95% ДИ 45,4–54,6)	54,3±5,8 (min 48, max 65; 95% ДИ 48,3–60,4)	73,8±8,3 (min 66, max 83; 95% ДИ 65,1–82,5)	p=0,001 p ₀₋₁ <0,001 p ₀₋₂ =0,014 p ₃₋₁ =0,004
Спастический тетрапарез	76,4±10,0 (min 62, max 89; 95% ДИ 70,7–82,2)	47,6±8,4 (min 25, max 61; 95% ДИ 42,8–52,5)	50,9±9,9 (min 22, max 63; 95% ДИ 45,2–56,6)	65,4±15,5 (min 18, max 79; 95% ДИ 56,4–74,3)	p<0,001 p ₀₋₁ =0,001 p ₀₋₂ =0,001 p ₃₋₁ =0,001
GMFCS II	80,0±8,9 (min 65, max 87; 95% ДИ 68,9–91,1)	51,4±2,2 (min 49, max 55; 95% ДИ 48,7–54,1)	55,6±5,7 (min 49, max 64; 95% ДИ 48,5–62,7)	72,4±7,7 (min 63, max 81; 95% ДИ 62,8–82,0)	p=0,004 p ₀₋₁ =0,001 p ₀₋₂ =0,014 p ₃₋₁ =0,014
GMFCS III	83,4±8,6 (min 76, max 95; 95% ДИ 72,7–94,1)	49,0±5,0 (min 44, max 57; 95% ДИ 42,9–55,2)	54,8±6,4 (min 48, max 65; 95% ДИ 46,8–62,8)	73,2±7,8 (min 66, max 83; 95% ДИ 63,5–82,9)	p=0,002 p ₀₋₁ =0,001 p ₀₋₂ =0,014 p ₃₋₁ =0,014
GMFCS IV	80,3±8,6 (min 65, max 89; 95% ДИ 73,8–86,9)	45,4±8,4 (min 25, max 52; 95% ДИ 39,0–51,9)	48,4±10,9 (min 22, max 60; 95% ДИ 40,1–56,8)	63,8±18,9 (min 18, max 79; 95% ДИ 49,3–78,3)	p<0,001 p ₀₋₁ =0,001 p ₀₋₂ =0,001 p ₀₋₃ =0,045 p ₃₋₁ =0,014
GMFCS V	69,4±9,0 (min 62, max 82; 95% ДИ 58,2–80,6)	51,6±7,6 (min 42, max 61; 95% ДИ 42,2–61,0)	55,2±6,5 (min 48, max 63; 95% ДИ 47,1–63,3)	68,2±7,1 (min 61, max 78; 95% ДИ 59,5–77,0)	p=0,008 p ₀₋₁ =0,003 p ₃₋₁ =0,003

IncobotulinumtoxinA — до 48,7±6,7 балла (min 25, max 61; 95% ДИ 45,8–51,6; p<0,001); изменения через 3 мес после инъекций также были значительными — 52,7±8,5 балла (min 22, max 65; 95% ДИ 49,1–56,3; p<0,001), а через 6 мес после инъекций снижение суммы баллов также наблюдалось, но в значительно меньших значениях — 68,5±13,0 балла (min 18, max 83; 95% ДИ 63,0–74,0; p=0,034). Изменения по

Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлены в табл. 3. Как видно из приведенных данных, к 6-му месяцу после проведения ботулинотерапии происходило достоверное повышение среднего балла по Шкале оценки влияния слюнотечения, что указывало на увеличение проявлений сиалореи.

Таблица 4. *Изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в целом по группе пациентов с ДЦП через 1, 3 и 6 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA*

Table 4. *Drooling Impact Scale score changes in subgroups of patients with ICP 1, 3 and 6 months after IncobotulinumtoxinA injections*

Динамика по Шкале оценки влияния слюнотечения	Через 1 мес, n (%)	Через 3 мес, n (%)	Через 6 мес, n (%)
Неудовлетворительная	1 (4,2)	1 (4,2)	14 (58,3)
Удовлетворительная	4 (16,7)	6 (25,0)	9 (37,5)
Хорошая	5 (20,8)	10 (41,7)	0
Отличная	14 (58,3)	7 (29,2)	1 (4,2)

Для того чтобы результаты лечения были более наглядными, мы представили изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения по простой четырехбалльной системе измерений: как неудовлетворительные — если снижение баллов отмечалось в диапазоне от 0 до 10; как удовлетворительные — от 10 до 20 баллов; как хорошие — от 20 до 30 баллов; как отличные — более 30 баллов. Изменения по Шкале оценки влияния слюнотечения на фоне лечения в целом по группе пациентов с ДЦП через 1, 3 и 6 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA представлены в табл. 4. Таким образом, наилучшие результаты по коррекции сиалореи у детей со спастическими

формами ДЦП были получены через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы.

По Шкале изменения общего впечатления через 1, 3 и 6 мес после проведения ботулинотерапии были установлены положительные баллы с тенденцией к снижению — плюс $1,3 \pm 0,8$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 1,0–1,6), плюс $1,0 \pm 0,7$ балла (min 0, max 3; 95% ДИ 0,8–1,3) и плюс $0,3 \pm 0,7$ балла (min -1, max 3; 95% ДИ от -0,1 до 0,6) соответственно ($p_{1\text{мес}-6\text{мес}} < 0,001$; $p_{3\text{мес}-6\text{мес}} = 0,001$). Таким образом, по мнению родителей, через 6 мес после проведения ботулинотерапии положительный эффект практически нивелируется и интенсивность сialореи возвращается к прежнему уровню у большинства детей с ДЦП. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне лечения в зависимости от диагноза и уровня по GMFCS представлена на рис. 1 и 2 соответственно.

У одной пациентки со спастическим тетрапарезом на фоне инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы было отмечено почти полное купирование избыточного слюнотечения, что сохранялось до 6 мес. Еще у одного пациента со спастическим тетрапарезом ботулинотерапия не привела к значимым изменениям и проявления сialореи остались практически прежними.

Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у четырех пациентов (16,6%). У двух пациентов (8,3%) наблюдались явления назофарингита, у одного пациента (4,1%) — повышение температуры и еще у одного пациента (4,1% случаев) — изменение вязкости слюны. НЯ были квалифицированы как легкие у трех пациентов (не требовали специального лечения и полностью купировались в течение 6 сут) и умеренной степени выраженности у одного пациента (также не требовало специального лечения и полностью купировалось в течение 3 нед).

Обсуждение. При обсуждении ботулинотерапии одним из важнейших вопросов является общая доза препарата на процедуру инъекций, так как от этого зависит не только ожидаемая эффективность лечения, но и его безопасность. В нашем исследовании общая доза IncobotulinumtoxinA для инъекций в слюнные железы (околоушная и подчелюстная с двух сторон) в целом по всей группе пациентов с ДЦП составила $65,8 \pm 18,6$ ЕД (min 40, max 100; 95% ДИ 57,9–73,7) и $3,2 \pm 0,7$ ЕД/кг (min 1,3, max 4,5; 95% ДИ 2,9–3,6) при расчете на 1 кг массы тела. Общая доза препарата и доза препарата на 1 кг массы тела достоверно не различались у пациентов с разными формами ДЦП ($p=0,634$ и $p=0,834$ соответственно), а также при разных уровнях GMFCS ($p=0,667$ и $p=0,213$ соответственно). Наибольшая общая доза IncobotulinumtoxinA, которая рассчитывалась на 1 кг массы тела, использовалась у пациентов с GMFCS III и IV. В недавнем завершенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании влияния терапии IncobotulinumtoxinA на хроническую сialорею у детей и подростков (60% которых имели ДЦП) SIPEXI максимальная общая доза препарата составляла не более 75 ЕД [18]. У детей более младшего возраста (и если ребенок весил менее 30 кг) общая доза рассчитывалась в соответствии с массой тела и примерно соответствовала 2 ЕД/кг [21]. В нашем исследовании инъекции IncobotulinumtoxinA выполнялись в околоушные и подчелюстные слюнные железы с двух сторон, а общая доза распределялась примерно одинаково — 1:1. При этом сегодня

нет единого мнения относительно того, в какие слюнные железы следует проводить инъекции препаратов БТА и как распределять общую дозу. Опубликованы работы, в которых для уменьшения сialореи при ДЦП авторы проводили ботулинотерапию только в околоушные слюнные железы [22, 23]. В противовес этим исследованиям имеются публикации, обосновывающие необходимость инъекций препаратов БТА только в подчелюстные слюнные железы [17, 24, 25], так как именно эти слюнные железы обеспечивают слюноотделение вне приема пищи и уменьшение их секреции не будет отрицательно сказываться на пищеварении. Третий подход в отношении инъекций в слюнные железы для коррекции сialореи — проводить инъекции препаратов БТА в околоушные и подчелюстные железы с двух сторон [18, 26–28]. Существует мнение, что использование соотношения общей дозы препарата БТА 3:2 в околоушную и подчелюстную железы с обеих сторон позволяет избежать проблем с глотанием, вызванных сгущением слюны из-за чрезмерного уменьшения потока слюны во время жевания и приема пищи [26].

В нашем исследовании для оценки эффективности лечения избыточного слюнотечения у пациентов с ДЦП были использованы две шкалы — Шкала оценки влияния

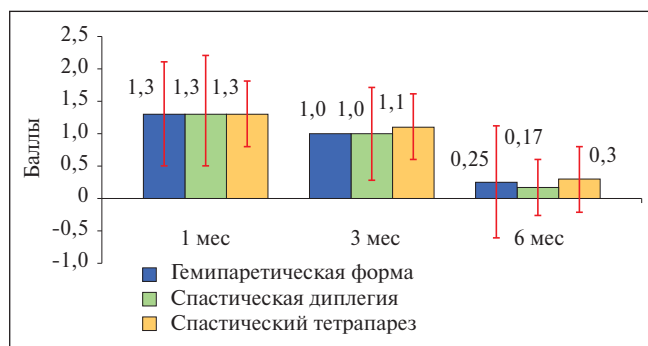


Рис. 1. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от диагноза, $M \pm SD$

Fig. 1. Global Impression of Change Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on the diagnosis, $M \pm SD$

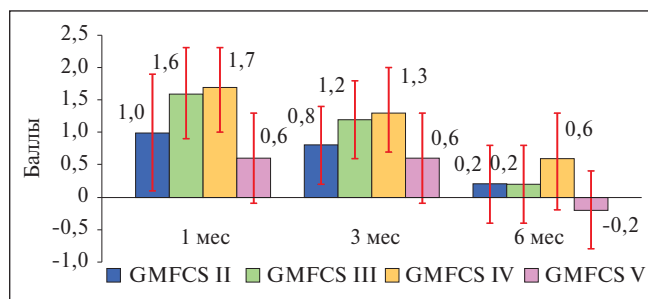


Рис. 2. Динамика по Шкале изменения общего впечатления на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы в зависимости от уровня по GMFCS

Fig. 2. Global Impression of Change Scale score changes after IncobotulinumtoxinA injections into the salivary glands, depending on GMFCS level

слюнотечения и Шкала изменения общего впечатления. Эти шкалы позволили наглядно показать снижение выделения слюны из полости рта через 1 и 3 мес после проведения инъекций IncobotulinumtoxinA. Описание эффективного применения Шкалы оценки влияния слюнотечения для количественной оценки избыточного слюнотечения у детей с ДЦП было сделано S.M. Reid и соавт. [19, 27], после чего эта шкала неоднократно применялась в исследованиях для определения эффективности ботулинотерапии при сиалорее [13, 29, 30]. Как было показано в предыдущих исследованиях, уменьшение более чем на 20 баллов по Шкале оценки влияния слюнотечения при проведении инъекций препаратов БТА в слюнные железы говорит о хорошей эффективности [30], что полностью совпадает с нашими данными на фоне применения IncobotulinumtoxinA. Шкала изменения общего впечатления в последнее время также часто используется для оценки динамики лечения сиалореи [18, 31, 32]. Изменения по Шкале изменения общего впечатления, полученные в нашей работе на фоне проведения инъекций IncobotulinumtoxinA в слюнные железы у пациентов с ДЦП, в целом совпадают с результатами исследования SIPEXI, где был использован несколько отличающийся протокол применения IncobotulinumtoxinA [18]. Конечно, стандартом измерения выделения слюны могут считаться количественные методы, например определение скорости нестимулированного слюноотделения или полуколичественные методы, например расчет коэффициента слюнотечения. Однако, как показали недавние исследования, результаты лечения препаратом БТА (на примере IncobotulinumtoxinA) могут быть сопоставимы как

при оценке количественным методом измерения выделения слюны, так и при помощи шкал [18, 20].

В нашем исследовании НЯ наблюдались в небольшом числе случаев — у четырех пациентов (16,6%), все они полностью купировались и не требовали специального лечения. Эти данные сопоставимы с результатами исследования SIPEXI — НЯ отмечались в 18,2% случаев в группе получавших IncobotulinumtoxinA и в 15,3% случаев в группе получавших плацебо; ни у одного пациента не было выявлено серьезных НЯ и не наблюдалось НЯ, связанных с лечением, которые привели бы к выбыванию из исследования [33].

Ограничениями нашей работы являются использование формата открытого исследования (без плацебо-контроля), относительно небольшая выборка пациентов, применение в оценке результатов лечения только шкал (Шкалы оценки влияния слюнотечения и Шкалы изменения общего впечатления), без привлечения количественных методов измерения выделения слюны.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что у большинства (79,1%) пациентов с ДЦП можно добиться высокой эффективности в снижении сиалореи и этот эффект сохраняется в течение как минимум 3 мес. Крайне важно, что в настоящее время в Российской Федерации для одного из препаратов БТА (Ксеомин) инъекции при хронической сиалорее у детей входят в перечень официальных показаний. Применяя этот препарат у детей в рекомендованных дозах и схеме введения, можно проводить эффективное и безопасное лечение, которое при повторных инъекциях может быть использовано для достижения долгосрочного улучшения при хронической сиалорее у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Himmelman K, Panteliadis CP. Clinical Characteristics. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral palsy: A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Cham: Springer, 2018. P. 75-87.
- Intagliata V, Stevenson R. Feeding and nutrition. In: Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L, eds. *Cerebral palsy: science and clinical practice*. London: Mac Keith Press; 2014. P. 601-16.
- Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013 May 21;5(5):1010-31. doi: 10.3390/toxins5051010
- Dias BL, Fernandes AR, Maia Filho HS. Sialorrhea in children with cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(6):549-58. doi: 10.1016/j.jped.2016.03.006
- Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):409-14. doi: 10.1007/s00431-011-1570-y
- Fairhurst CB, Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011 Feb;96(1):25-30. doi: 10.1136/adc.2007.129478. Epub 2010 Jul 30.
- Johnson H, Scott A. Saliva Management. In: Cichero JAY, Murdoch BE, eds. *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. Chichester — New York — Weinheim — Brisbane — Toronto — Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2006. P. 126-9.
- Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel LJ, et al. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jun;51(6):454-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03243.x. Epub 2009 Feb 3.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Jongierius PH, Rotteveel JJ, van den Hoogen F, et al. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr*. 2001 Aug;160(8):509-12. doi: 10.1007/s004310100784
- Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, et al; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:109-21. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x
- Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Nov;54(11):977-87. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x. Epub 2012 Sep 5.
- Носко АС, Зыков ВП, Комарова ИБ. Коррекция сиалореи в нейропедиатрии. Фокус на препаратах ботулинического токсина типа А как метод первого ряда выбора. *Детская и подростковая реабилитация*. 2013;21(2):33-8.
- [Nosko AS, Zykov VP, Komarova IB. Correction of sialorrhea in neuropsychiatry. Focus on botulinum toxin type A preparations as a first-line method of choice. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2013;21(2):33-8 (In Russ.)].
- Naumann M, Dressler D, Hallett M, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*. 2013;67:141-52. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020
- Lungren MP, Halula S, Coyne S, et al. Ultrasound-guided botulinum toxin type A salivary gland injection in children for refractory sialorrhea: 10-year experience at a large tertiary children's hospital. *Pediatr Neurol*. 2016 Jan;54:70-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.014. Epub 2015 Sep 28.

17. Van Hulst K, van Der Burg JJ, Jongerius PH, et al. Changes in severity and impact of drooling after submandibular gland botulinum neurotoxin-A injections in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):354-62. doi: 10.1111/dmcn.14391. Epub 2019 Nov 14.
18. Berweck S, Kim H, Banach M, et al; on behalf of the SIPEXI Study Group. Efficacy of Incobotulinumtoxin/A in the treatment of 6- to 17-year-old children and adolescents with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability. *Toxicon*. 2020;190:S7-S8.
19. Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Feb;52(2):e23-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x. Epub 2009 Oct 15.
20. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.0000000000007368. Epub 2019 Mar 27.
21. Berweck S, Bonikowski M, Banach M, et al; on behalf of the SIPEXI Study Group. Efficacy and safety of Incobotulinumtoxin/A in the treatment of 2- to 5-year-old children with chronic sialorrhea associated with neurological disorders and/or intellectual disability. *Toxicon*. 2020;190:S8-S9.
22. Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Apr;83(4):304-11; quiz 312-4, 336. doi: 10.1097/01.phm.0000104680.28335.b9
23. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jan;111(1):79-82. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.001. Epub 2008 Nov 1.
24. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):620-7. doi: 10.1542/peds.2003-1104-L
25. Erasmus CE, Scheffer AR, van Hulst K, et al. Does motor performance matter in botulinum toxin efficacy for drooling? *Pediatr Neurol*. 2011;45(2):95-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.02.011
26. Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Nov;48(11):883-7. doi: 10.1017/S0012162206001939
27. Reid SM, Johnstone BR, Westbury C, et al. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Feb;50(2):123-8. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.02010.x
28. Sürmelioglu Ö, Dagkiran M, Tuncer Ü, et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea. *Türk Arch Otorhinolaryngol*. 2018;56(2):111-3. doi: 10.5152/tao.2018.2411
29. Tiigimäe-Saar J, Leibur E, Kolk A, et al. Use of botulinum neurotoxin A in uncontrolled salivation in children with cerebral palsy: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(12):1540-5. doi: 10.1016/j.ijom.2012.09.015
30. Ключкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Силоррея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):398-406.
31. Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Drooling in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum toxin A treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(4):398-406 (In Russ.).
32. Isaacson SH, Ondo W, Jackson CE, et al; MYSTICOL Study Group. Safety and efficacy of rimabotulinumtoxinB for treatment of sialorrhea in adults: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 1;77(4):461-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4565
33. Sales HF, Cerqueira C, Vaz D, et al. The impact of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in children with cerebral palsy secondary to Congenital Zika Syndrome: an observational study. *Neurol Res*. 2021 Jan;43(1):54-60. doi: 10.1080/01616412.2020.1820698. Epub 2020 Sep 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2021/23.07.2021/25.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz. 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 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.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Нежельская А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8032-6665>

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

Реабилитация пациентов после поясничной микродискэктомии

Прокопович В.С., Парфенов 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, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования — изучить эффективность лечебных упражнений (кинезитерапии) при реабилитации пациентов, перенесших поясничную микродискэктомию.

Пациенты и методы. В исследование вошли 90 пациентов (33 мужчины и 57 женщин, средний возраст — $59,78 \pm 12,0$ года), перенесших микродискэктомию в связи с неэффективностью консервативного ведения дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Половине исследуемых (45 пациентов: 15 мужчин и 30 женщин, средний возраст — $60,24 \pm 12,0$ года) проводили кинезитерапию под наблюдением врача, у остальных 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин, средний возраст — $59,33 \pm 11,0$ года) кинезитерапия не входила в комплексное лечение радикулопатии. Оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нарушение жизнедеятельности по Шкале Роланда—Морриса (ШРМ) до операции, через 10 дней, а также через 1; 3 и 6 мес после операции.

Результаты и обсуждение. Через 10 дней после микродискэктомии отмечено значительное снижение боли — до 4 баллов по ВАШ и улучшение жизнедеятельности до 10 баллов по ШРМ. Через 6 мес наблюдались снижение боли по ВАШ до 2 баллов в группе кинезитерапии и до 3 баллов в группе без кинезитерапии ($p=0,088$), а также улучшение жизнедеятельности по ШРМ до 5 баллов в группе кинезитерапии и до 8 баллов в группе без кинезитерапии ($p=0,003$). Повторные операции потребовались двум из 45 пациентов в группе без кинезитерапии (4,4%) и одному из 45 пациентов (2,2%) в группе с кинезитерапией ($p \geq 0,05$).

Заключение. Кинезитерапия может улучшить функциональное восстановление пациентов после поясничной микродискэктомии.

Ключевые слова: поясничная дискогенная радикулопатия; поясничная дискэктомия; кинезитерапия; реабилитация после поясничной дискэктомии.

Контакты: Владислав Сергеевич Прокопович; prokopovichvlad@yandex.ru

Для цитирования: Прокопович ВС, Парфенов ВА. Реабилитация пациентов после поясничной микродискэктомии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):60–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-60-65

Rehabilitation of patients after lumbar microdiscectomy

Prokopovich V.S., Parfenov 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

Objective: to investigate movement-based therapy (kinesitherapy) effectiveness in the rehabilitation of patients after lumbar microdiscectomy.

Patients and methods. We enrolled 90 patients (33 men and 57 women, mean age — 59.78 ± 12.0 years) after lumbar microdiscectomy due to the ineffectiveness of conservative management of discogenic lumbosacral radiculopathy. One-half of the participants (45 patients: 15 men and 30 women, mean age — 60.24 ± 12.0 years) underwent kinesitherapy under the supervision of a physician; in other 45 patients (18 men and 27 women, mean age — 59.33 ± 11.0 years), kinesitherapy was not included in the radiculopathy treatment protocol. We assessed pain intensity with visual analogue scale (VAS) and disability using the Roland—Morris scale (RMS) before surgery, ten days after the surgery, and 1, 3, and 6 months after surgery.

Results and discussion. We observed a significant decrease in pain intensity — up to 4 points on the VAS, and an improvement in activities of daily living up to 10 points on the RMS 10 days after microdiscectomy. After six months, there was a decrease in pain intensity according to the VAS to 2 points in the kinesitherapy group and to 3 points in the group without kinesitherapy ($p=0.088$), as well as an improvement in activities of daily living according to RMS up to 5 points in the kinesitherapy group and up to 8 points in the group without kinesitherapy ($p=0.003$). Reoperations were required in two of 45 patients in the group without kinesitherapy (4.4%) and in one of 45 patients (2.2%) in the kinesitherapy group ($p \geq 0.05$).

Conclusion. Kinesitherapy can improve functional recovery in patients after lumbar microdiscectomy.

Keywords: discogenic lumbar radiculopathy; lumbar discectomy; kinesitherapy; rehabilitation after lumbar discectomy.

Contact: Vladislav Sergeyevich Prokopovich; prokopovichvlad@yandex.ru

For reference: Prokopovich VS, Parfenov VA. Rehabilitation of patients after lumbar microdiscectomy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):60–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-60-65

Актуальность совершенствования ведения пациентов с болью в спине обусловлена тем, что они занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1], а также представляют собой одну из наиболее частых причин обращения за медицинской консультацией [2]. В качестве причины боли в спине пояснично-крестцовая радикулопатия встречается значительно реже, чем скелетно-мышечные поясничные боли, однако она протекает значительно тяжелее и чаще вызывает существенную инвалидизацию пациентов [3–6].

Распространенность дискогенной поясничной радикулопатии в популяции, по данным одних авторов, составляет 3–5% без существенных различий по частоте среди мужчин и женщин [7], а по данным других — от 1,5 до 13,4% с преобладанием у мужчин и лиц в возрасте от 45 до 64 лет [8]. Большинство грыж возникают на уровне L_{IV-V} и L_V-S_1 , поэтому основную часть случаев (90–95%) составляют радикулопатии L_V и S_1 [3–6]. Большинство случаев поясничной дискогенной радикулопатии имеют благоприятное течение, что связано с естественным уменьшением размеров грыжи диска, которое возможно в течение нескольких месяцев, а также с регрессом вызванного грыжей воспаления, возникающим в течение нескольких недель и опережающим уменьшение размеров грыжи [9–12]. Однако у части пациентов боль и нетрудоспособность сохраняются в течение 1–2 мес на фоне консервативного лечения, поэтому обсуждается вопрос хирургического лечения, которое может привести к быстрому регрессу боли и улучшению функционального состояния пациентов [8, 13]. Среди хирургических методов наиболее часто используется микродискэктомия [13, 14].

С течением времени после поясничной дискэктомии увеличивается число пациентов, имеющих существенное улучшение состояния; существенный положительный эффект от операции отмечается у 46–75% пациентов через 6–8 мес и у 78–95% пациентов через 1–2 года после операции [15]. При реабилитации пациентов важная задача — обучить пациента избегать чрезмерных физических и статических нагрузок, способных вызвать повторные обострения [4, 6].

При проведении систематического анализа эффективности реабилитационных программ, основанных преимущественно на лечебных упражнениях (кинезитерапии) после перенесенной поясничной дискэктомии [15], найдено 22 рандомизированных контролируемых исследования, включивших в общей сложности 2503 пациента. Отмечены относительно низкий уровень проводимых исследований и необходимость дальнейших исследований в этом направлении, что и послужило целью нашего исследования.

Пациенты и методы. Наблюдались 90 пациентов (33 мужчины и 57 женщин, средний возраст — $59,78 \pm 12,0$ года), которые перенесли микродискэктомию в связи с неэффективностью консервативного ведения дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Длительность заболевания до операции колебалась от 2 до 14 нед и составила в среднем 6 ± 3 нед. Дискогенная радикулопатия L_V имела место у 37 (41,1%) пациентов, дискогенная радикулопатия S_1 — у 53 (58,9%) пациентов. В качестве возможных сочетанных при-

чин боли, помимо поясничной дискогенной радикулопатии, у 20 (22,2%) пациентов отмечено поражение нижних поясничных фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения. До операции лечебные упражнения в качестве консервативной терапии проводили 45 из 90 пациентов (50%).

Половине пациентов ($n=45$; 18 мужчин и 27 женщин, средний возраст — $59,33 \pm 11,0$ года) проводили стандартную реабилитацию в течение 2–3 дней, остальным 45 пациентам (15 мужчин и 30 женщин, средний возраст — $60,24 \pm 12,0$ года) проводили более длительную (10–14 дней) реабилитацию, которая включала в себя лечебные упражнения (кинезитерапия) под контролем врача, пациента также обучали избегать чрезмерных физических и статических нагрузок, способных вызвать повторные обострения.

Оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нарушение жизнедеятельности по шкале Роланда–Морриса (ШРМ) до операции, через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после операции.

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных: описательный по количественным и категориальным признакам, корреляционный и сравнительный статистические анализы; для анализа признаков, выраженных в количественной шкале, использовали программу PAST; перед сравнением данных в двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга и Харка–Бера; сравнение групп по категориальным признакам выполняли с помощью точного критерия Фишера или точного критерия Фишера–Фримана–Холтона; для статистических сравнений групп по количественным признакам использовали параметрические критерии: критерий Левина, t-критерий Стьюдента парный, критерий Уэлча — в случае статистически значимо различающихся дисперсий; для многофакторных сравнений использован дисперсионный и ковариационный анализ; апостериорные сравнения по результатам дисперсионного анализа; статистическая значимость наблюдаемых эффектов была проверена не только значениями p , но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий.

Результаты. Повторные операции в течение 6 мес наблюдения потребовались трем из 90 пациентов (3,3%), в группе без кинезитерапии — двум из 45 пациентов (4,4%), в группе длительной реабилитации — одному из 45 пациентов (2,2%). Попарное сравнение указанных долей с помощью точного критерия Фишера показало отсутствие статистически значимых различий (в каждом сравнении наблюдаемое $p=1,0$).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты обеих групп до операции достоверно не различались по длительности заболевания, размеру грыжи, интенсивности боли (по ВАШ), нарушению функциональной активности (по ШРМ).

После микродискэктомии наблюдалось существенное снижение интенсивности боли на 10-й день после операции, в дальнейшем имело место еще более значительное снижение боли через 3 и 6 мес, отмечена тенденция к более значительному снижению интенсивности боли по ВАШ в группе пациентов с кинезитерапией (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с наличием кинезитерапии и без нее после поясничной дискэктомии

Table 1. Clinical characteristics of patients after lumbar discectomy in groups with and without kinesitherapy

Признак	Статистические оценки, среднее (95% ДИ)			эффект — бисериальный коэффициент вариации	p
	значение в группе без кинезитерапии	значение в группе кинезитерапия	разность средних		
Возраст, годы	61 (95% ДИ 55–68)	63 (95% ДИ 61–69)	-1 (95% ДИ от -6 до 3)	-0,08 (95% ДИ от -0,31 до 0,16)	0,513
Длительность заболевания, нед	6 (95% ДИ 5–8)	7 (95% ДИ 7–8)	0 (95% ДИ от -2 до 1)	-0,07 (95% ДИ от -0,30 до 0,17)	0,56
ВАШ боли, баллы	7 (95% ДИ 7–8)	9 (95% ДИ 8–9)	0 (95% ДИ от -1 до 0)	-0,16 (95% ДИ от -0,38 до 0,08)	0,184
ШРМ, баллы	17 (95% ДИ 14–18)	13 (95% ДИ 13–16)	1 (95% ДИ 0–3)	0,20 (95% ДИ от -0,04 до 0,42)	0,101
Размер грыжи, мм	7 (95% ДИ 7–8)	7 (95% ДИ 6–8)	0,2 (95% ДИ от -0,6 до 1,0)	0,1 (95% ДИ от -0,3 до 0,5)	0,577

После поясничной микродискэктомии наблюдалось существенное улучшение функциональной активности (уменьшение нарушений двигательных возможностей по ШРМ) на 10-й день после операции, в дальнейшем имело место еще более значительное улучшение функциональной активности через 3 и 6 мес. В группе с кинезитерапией отмечено более значительное улучшение функциональных возможностей пациентов (табл. 3).

Между значениями ШРМ до и через 6 мес после операции установлена незначительная прямая взаимосвязь (ранговый коэффициент корреляции Спирмена 0,35): чем выше балл по ШРМ до операции, тем выше он оставался и через 6 мес после операции. Существенное влияние на значение по ШРМ через 6 мес оказывало наличие кинезитерапии после операции (это объясняет 45% вариации значений ШРМ). Остальные количественные факторы (размер грыжи, срок поступления, проведение кинезитерапии перед операцией) не влияли на абсолютное снижение значений ШРМ за 6 мес.

Обсуждение. В наблюдаемой группе пациентов хирургическое лечение (поясничная микродискэктомия) привело

к быстрому регрессу боли и существенному улучшению функционального состояния и не сопровождалось серьезными осложнениями, что согласуется с современными представлениями о том, что хирургическое лечение пояснично-крестцовой радикулопатии представляет собой эффективный и безопасный метод лечения, если не помогает консервативная терапия [9, 14]. Большое значение имеет образовательная программа для пациентов перед проведением хирургического лечения [9, 14]. Частота повторных операций в наблюдаемой группе пациентов составила 3,3%, что согласуется с данными о том, что она обычно не превышает 10% [9]. Вопрос о времени хирургического лечения поясничной радикулопатии в тех случаях, когда не помогает консервативное лечение, остается спорным; по мнению авторов систематического обзора, оно составляет 4–8 нед [16]. В наблюдаемой нами группе пациентов оно составило в среднем 6 нед (95% ДИ 5–7), однако у большинства пациентов консервативную терапию до операции нельзя оценить как оптимальную.

Сохранение боли и связанной с ней инвалидности после микродискэктомии у пациентов с поясничной дис-

Таблица 2. Снижение интенсивности боли по ВАШ (баллы) в группах пациентов с кинезитерапией и без нее после поясничной дискэктомии (расчет U-критерия Манна–Уитни)

Table 2. Reduction of pain intensity according to VAS (points) in groups of patients with and without kinesitherapy after lumbar discectomy (Mann–Whitney U test)

Период	Статистические оценки, среднее (95% ДИ)			эффект — бисериальный коэффициент корреляции	p
	значение в группе без кинезитерапии, ME ₀	значение в группе кинезитерапия, ME ₁	разность медиан Хорджеса–Лемана MED		
До операции	7 (95% ДИ 7–8)	8 (95% ДИ 8–9)	0 (95% ДИ от -1 до 0)	-0,16 (95% ДИ от -0,38 до 0,08)	0,184
Через 10 дней	4 (95% ДИ 4–5)	4 (95% ДИ 3–4)	0 (95% ДИ 0–1)	0,20 (95% ДИ от -0,04 до 0,42)	0,088
Через 1 мес	3 (95% ДИ 3–4)	3 (95% ДИ 3–4)	0 (95% ДИ от -1 до 0)	-0,03 (95% ДИ от -0,27 до 0,20)	0,776
Через 3 мес	3 (95% ДИ 3–4)	3 (95% ДИ 3–4)	0 (95% ДИ 0–0)	0,00 (95% ДИ от -0,23 до 0,24)	0,987
Через 6 мес	3 (95% ДИ 3–4)	2 (95% ДИ 2–3)	0 (95% ДИ 0–1)	0,20 (95% ДИ от -0,04 до 0,42)	0,088
Абсолютное изменение за 6 мес	-4 (95% ДИ от -5 до -4)	-5 (95% ДИ от -5 до -4)	1 (95% ДИ 0–1)	0,21 (95% ДИ от -0,02 до 0,43)	0,076

Таблица 3. Улучшение функциональной активности по ШРМ (баллы) в группах пациентов с кинезитерапией и без нее после поясничной дискэктомии (расчет U-критерия Манна–Уитни)

Table 3. Improvement of in activities of daily living according to RMS (points) in groups of patients with and without kinesitherapy after lumbar discectomy (Mann–Whitney U test)

Период	Статистические оценки, среднее (95% ДИ)				p
	без кинезитерапии, МЕ ₀	кинезитерапия, МЕ ₁	разность медиан Хорджеса–Лемана MED	эффект – бисериальный коэффициент корреляции	
До операции	17 (95% ДИ 17–18)	13 (95% ДИ 13–16)	1 (95% ДИ 0–3)	0,20 (95% ДИ от -0,04 до 0,42)	0,101
Через 10 дней	10 (95% ДИ 9–12)	10 (95% ДИ 10–12)	0 (95% ДИ от -1 до 1)	0,09 (95% ДИ от -0,15 до 0,32)	0,478
Через 1 мес	9 (95% ДИ 9–11)	11 (95% ДИ 10–11)	0 (95% ДИ от -1 до 0)	-0,14 (95% ДИ от -0,36 до 0,10)	0,261
Через 3 мес	7 (95% ДИ 7–8)	7 (95% ДИ 7–8)	1 (95% ДИ 0–2)	0,30 (95% ДИ 0,07–0,50)	0,013
Через 6 мес	8 (95% ДИ 8–9)	5 (95% ДИ 5–6)	3 (95% ДИ 1–3)	0,88 (95% ДИ 0,82–0,93)	3,210 ⁻¹³
Абсолютное изменение за 6 мес	-8 (95% ДИ от -8 до -6)	-9 (95% ДИ от -10 до -7)	2 (95% ДИ 0–3)	0,27 (95% ДИ 0,03–0,47)	0,029

когенной радикулопатией может быть связано с тем, что боль вызвана не только компрессией спинномозгового корешка, которая устраняется при дискэктомии, но и связанным с радикулопатией воспалением окружающих тканей, их возможным повреждением в период операции, а также с наличием других источников боли у пациентов с дискогенной радикулопатией [3, 4]. В наблюдаемой нами группе у 22% пациентов помимо поясничной дискогенной радикулопатии отмечалось поражение нижних поясничных фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения, что объясняет сохранение боли после дискэктомии. При реабилитации пациентов, перенесших поясничную микродискэктомию, ведущее значение отводится ограничению существенных физических и статических нагрузок, постепенному расширению бытовых нагрузок, пешим прогулкам, при этом вопрос об эффективности кинезитерапии после операции остается относительно малоизученным по данным системного анализа [15].

Результаты проведенного исследования показали эффективность реабилитации, основанной на кинезитерапии, у пациентов, перенесших поясничную микродискэктомию, в виде уменьшения через 6 мес нарушений жизнедеятельности, оцениваемой по ШРМ. Также отмечена тенденция к снижению частоты повторных операций и интенсивности боли по ВАШ через 6 мес при включении в реабилитацию кинезитерапии. Возможно, отсутствие достоверного снижения было связано с относительно небольшой группой пациентов, включенных в исследование. Полученные данные согласуются с результатами Кокрейновского обзора, согласно которым проведение реабилитации пациентов после поясничной дискэктомии, основанной на кинезитерапии, имеет преимущество над отсутствием какой-либо реабилитационной программы [15]. При этом лечебные упражнения дают преимущество над информированием больных о необходимости избегать чрезмерных физических и статических нагрузок в отношении снижения боли и улучшения функциональной активности. Не найдено достоверных преимуществ каких-либо определенных типов лечебных упражнений, преимуществ заня-

тий со специалистами над домашними заданиями по предложенной программе [15].

В наблюдаемой нами группе пациентов проведение лечебных упражнений не сопровождалось обострениями боли в спине, возрастанием частоты повторных хирургических вмешательств. Полученные данные совпадают с данными систематического обзора, согласно которым выполнение лечебных упражнений после поясничной дискэктомии не повышает риск обострений и частоту повторных оперативных вмешательств [15].

Эффективность кинезитерапии в наблюдаемой нами группе пациентов в определенной степени была связана с тем, что она положительно влияла на сочетанные скелетно-мышечные причины боли, которые отмечались у части пациентов. Кинезитерапия представляет собой один из наиболее эффективных методов комплексной терапии пациентов с хронической скелетно-мышечной болью [17, 18]. Различные методы кинезитерапии близки по эффективности, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение чрезмерных физических и статических нагрузок [17, 18]. Для повышения приверженности пациента лечению следует учитывать его способности и предпочтения [19].

В качестве важного фактора, определяющего нарушение функциональной активности через 6 мес после операции, отмечено ее нарушение до операции. Полученные данные совпадают с результатами систематического анализа, согласно которым инвалидность пациентов, перенесших поясничную дискэктомию, определяется степенью их инвалидности и интенсивности поясничной боли перед операцией [20]. В качестве факторов, ухудшающих функциональное состояние после операции, отмечены также низкий уровень образования, неудовлетворенность выполняемой работой, длительный период заболевания [21], продолжительный период боли в ноге [22] и длительный период существенного снижения функциональной активности до операции [23].

В наблюдаемой группе пациентов не отмечено достоверного влияния лечебных упражнений перед операцией на интенсивность боли и функциональное состояние пациен-

тов через 6 мес после микродискэктомии, что, возможно, было связано с относительно небольшой группой наблюдаемых пациентов и отсутствием эффективной кинезитерапии. Однако данные систематического анализа показывают, что если пациенты перед оперативным вмешательством выполняют лечебные упражнения, то через год после операции они имеют лучшее функциональное состояние, чем те, кто не занимался перед операцией лечебными упражнениями [24]. Положительное влияние лечебных упражнений перед операцией проявляется также тем, что пациенты, которые их выполняли, имеют лучшие показатели ходьбы, представляющей собой один из основных показателей двигательной активности [25].

Ограничениями данного исследования служат относительно небольшая по численности группа пациентов, относительно ранние сроки (6 нед) проведения хирургического лечения у пациентов с дискогенной радикулопатией, отсутствие объективных критериев оценки приверженности пациентов лечебным упражнениям. К сожалению, только часть пациентов получали кинезитерапию перед операцией, пациенты не были информированы о благоприятном течении дискогенной радикулопатии, возможности ее регресса вследствие естественного уменьшения размеров грыжи и связанного с ней воспаления в окружающих тканях.

С учетом того, что хирургическое лечение через 1 год не имеет существенного преимущества над консерватив-

ным и что возможен естественный регресс грыжи и связанных с ней нарушений, пациенты должны быть информированы об этом [8, 26]; в определенной степени выбор хирургического лечения — выбор самого пациента, позволяющей в более быстрые сроки избавиться от боли и вернуться к активной деятельности. На решение пациента в отношении выбора хирургического или консервативного лечения влияют качество и количество получаемой пациентом информации о лечении, ее соотношение с уже имеющимися убеждениями, личный опыт, продолжительность периода времени для размышлений, нежелание пациентов противоречить устоявшейся системе или врачу [27].

Многие вопросы реабилитации пациентов, перенесших поясничную дискэктомию, требуют дальнейшего изучения [15]. К таким вопросам относятся время и длительность занятий, выбор определенных упражнений, частота контроля со стороны специалиста по кинезитерапии. Требуются новые крупные исследования, посвященные оценке влияния различных факторов на восстановление функциональных возможностей у пациентов, перенесших поясничную дискэктомию [20].

Заключение. Проведение ранней реабилитации, основанной на лечебных упражнениях, может улучшить функциональное состояние пациентов после поясничной микродискэктомии и способствовать более быстрому возвращению к нормальной жизнедеятельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
2. Driscoll T, Jacklyn G, Orchard J, et al. The global burden of occupationally related low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):975–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204631. Epub 2014 Mar 24.
3. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва; 2010. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow; 2010 (In Russ.).]
4. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Boli v poyasnichnoy oblasti* [Low back pain]. Moscow; 2018 (In Russ.).]
5. Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2
6. 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
7. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 (In Russ.).]
8. Berry JA, Elia C, Saini HS, et al. A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2019;11(10):e5934. doi: 10.7759/cureus.5934
9. Clark R, Weber RP, Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *Gen Intern Med*. 2019;35(3):855–64. doi: 10.1007/s11606-019-05476-8
10. Chiu CC, Chuang TY, Chang KH, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015 Feb;29(2):184–95. doi: 10.1177/0269215514540919
11. Yang X, Zhang Q, Hao X, et al. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;143:86–89. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.02.020
12. Zhong M, Liu JT, Jiang H, et al. Incidence of Spontaneous Resorption of Lumbar Disc Herniation: A Meta-Analysis. *Pain Phys J*. Jan-Feb 2017;20(1):E45–E52.
13. Sucuoglu H, Barut AYY. Clinical and Radiological Follow-Up Results of Patients with Sequestered Lumbar Disc Herniation: A Prospective Cohort Study. *Med Princ Pract*. 2021;30:244–52. doi: 10.1159/000515308
14. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014;14(1):180–91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003
15. Jacobs WCH, Arts MP, van Tulder MW, et al. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. *Eur Spine J*. 2012;21:2232–51. doi: 10.1007/s00586-012-2422-9
16. Oosterhuis T, Costa LOP, Maher CG, et al. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 14;2014(3):CD003007. doi: 10.1002/14651858.CD003007.pub3
17. Alentado VJ, Lubelski D, Steinmetz M, et al. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. *Global Spine J*. 2014 Dec;4(4):279–86. doi: 10.1055/s-0034-1387807. Epub 2014 Aug 28.

17. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Apr;24(2):193-204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002
18. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):493-505. doi: 10.7326/M16-2459. Epub 2017 Feb 14.
19. Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med*. 2019 Jul 19;8(7):1063. doi: 10.3390/jcm8071063
20. Rushton A, Heneghan NR, Heymans MW, et al. Clinical course of pain and disability following primary lumbar discectomy: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2020 Jul;29(7):1660-70. doi: 10.1007/s00586-019-06272-y. Epub 2020 Jan 8.
21. Den Boer JJ, Oostendorp RA, Beems T, et al. A systematic review of bio-psychosocial risk factors for an unfavourable outcome after lumbar disc surgery. *Eur Spine J*. 2006;15(5):527-36. doi: 10.1007/s00586-005-0910-x
22. Sabnis AB, Diwan AD. The timing of surgery in lumbar disc prolapse: a systematic review. *Indian J Orthop*. 2014;48(2):127-35. doi: 10.4103/0019-5413.128740
23. Schoenfeld AJBM. Does surgical timing influence functional recovery after lumbar discectomy? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Jun;473(6):1963-70. doi: 10.1007/s11999-014-3505-1
24. Lindbäck Y, Tropp H, Enthoven P, et al. Prepare: pre-surgery physiotherapy for patients with degenerative lumbar spine disorder: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2018 Aug;18(8):1347-55. doi: 10.1016/j.spinee.2017.12.009. Epub 2017 Dec 15.
25. Fors M, Enthoven P, Abbott A, Öberg B. Effects of pre-surgery physiotherapy on walking ability and lower extremity strength in patients with degenerative lumbar spine disorder: Secondary outcomes of the PREPARE randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 24;20(1):468. doi: 10.1186/s12891-019-2850-3
26. Иванова МА, Парфенов ВА, Исайкин АИ. Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65 [Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AI. Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):59-65. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65 (In Russ.)].
27. Andersen SB, Birkelund R, Andersen M, et al. Factors Affecting Patient Decision-making on Surgery for Lumbar Disc Herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Jan 15;44(2):143-9. doi: 10.1097/BRS.0000000000002763

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.06.2021/15.07.2021/19.07.2021

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.

Прокопович В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9372-3018>
Парфенов В.А. <http://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста

Коберская Н.Н.^{1,2,3}, Остроумова Т.М.^{1,2}, Перепелов В.А.^{1,2}, Смирнов Д.С.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН, Московская область, Одинцово; ³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 143003, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7а; ³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В последнее время наибольшее внимание исследователей привлечено к самой ранней форме когнитивного снижения — доумеренному когнитивному снижению (ДУКС), которое включает субъективное (СКС) и легкое (ЛКС) когнитивное снижение, — как наиболее перспективному в отношении профилактики нарастания когнитивного дефекта.

Цель исследования — оценка влияния генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на ДУКС у пациентов среднего возраста.

Пациенты и методы. Обследованы 50 человек среднего возраста ($60,76 \pm 9,5$ года) с жалобами когнитивного характера. Всем пациентам проводилось исследование сердечно-сосудистой сферы, биохимическое исследование крови на липидный спектр, мочевины, глюкозу, определялось содержание в крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, гормонов щитовидной железы, проводилось дуплексное исследование магистральных артерий головы, генетическое исследование крови на определение АРОЕ4, нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических методик и исследование эмоционально-аффективного фона. Двадцати пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с морфометрией области гиппокампа.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ЛКС достоверно чаще обнаруживаются артериальная гипертензия, сахарный диабет и изменения лабораторных показателей по сравнению с пациентами с СКС. При нейропсихологическом исследовании максимальные различия между группами с СКС и ЛКС отмечались по тестам на скорость психических реакций и внимание (тест на беглость речи, тест соединения цифр, тест соединения цифр и букв, тест на символно-цифровое замещение и тест Мюнстерберга). При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов — носителей АРОЕ4 был обнаружен меньший объем правого гиппокампа. При сравнении пациентов в зависимости от наличия депрессии было обнаружено, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняли тесты на память. У пациентов с депрессией была выявлена достоверно более выраженная степень корковой атрофии при МРТ.

Заключение. Пациенты с ЛКС имеют более низкие показатели нейродинамических тестов, чем пациенты с СКС. Отмечена высокая значимость сердечно-сосудистых, эмоционально-аффективных факторов риска в развитии ДУКС, что обуславливает важность воздействия на данные факторы риска при ведении пациентов с ДУКС.

Ключевые слова: доумеренное когнитивное снижение; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; когнитивные функции; депрессия; акатинол мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для цитирования: Коберская НН, Остроумова ТМ, Перепелов ВА, Смирнов ДС. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74

Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients

Koberskaya N.N.^{1,2,3}, Ostroumova T.M.^{1,2}, Perepelov V.A.^{1,2}, Smirnov D.S.²

¹Department 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; ²Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Odintsovo; ³Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²7a, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143000, Russia; ³16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Recently, maximum attention has been drawn to the earliest forms of cognitive deficit — pre-mild cognitive decline (PMCD), which includes subjective (SjCD) and subtle cognitive decline (SCD), being the most promising in cognitive decline prevention.

Objective: to assess the influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on PMCD in middle-aged patients.

Patients and methods. The study included 50 middle-aged people (60.76 ± 9.5 years) with cognitive complaints. All patients underwent a cardiovascular assessment, including: biochemistry blood test (lipid profile, urea, glucose, vitamin B₁₂, folic acid, homocysteine, thyroid hormones), duplex scan of the extracranial arteries, blood assay for APOE4 determination, neuropsychological assessment with quantitative neuropsychological methods, emotional-affective background evaluation. In addition, magnetic resonance imaging (MRI) with morphometry of the hippocampus was performed in 20 patients.

Results and discussion. Arterial hypertension, diabetes mellitus, and changes in laboratory parameters are significantly more frequent in patients with SCD than patients with SjCD. The neuropsychological assessment showed maximum differences between SjCD and SCD groups in tests that evaluated reaction time (verbal fluency test, trail making test, part A, digit symbol substitution test, and Munsterberg test). Analysis of neuroimaging parameters revealed a smaller volume of the right hippocampus in APOE4 carriers. Patients without depression performed significantly better on memory tasks, when depression was included in the analysis. In addition, patients with depression showed a significantly more pronounced degree of cortical atrophy on MRI.

Conclusion. Patients with SCD have lower scores in neuropsychological tests than patients with SjCD. In addition, we observed a high significance of cardiovascular and emotional-affective risk factors in the PMCD development, emphasizing the importance of their evaluation and treatment in the management of patients with PMCD.

Keywords: pre-mild cognitive decline; subjective cognitive decline; subtle cognitive decline; cognitive functions; depression; akatinol memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN, Ostroumova TM, Perepelov VA, Smirnov DS. Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из самых частых неврологических симптомов, развивающихся у людей среднего и пожилого возраста. Первоначально внимание исследователей было сконцентрировано на самых тяжелых КН — деменции, затем на преддементных умеренных КН (УКН). Но в последнее время большое значение придается самым начальным формам когнитивного дефицита — доумеренному когнитивному снижению (ДУКС), которое включает субъективное и легкое когнитивное снижение [1]. Легкое когнитивное снижение (ЛКС) — стадия, предшествующая УКН, состояние, проявляющееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и выявляется при выполнении чувствительных нейропсихологических тестов, показания которых не соответствуют норме, но, в отличие от УКН, не достигают различий в 1,5 сигмы от нормальных показателей. На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [1]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может находить отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест);
- отсутствие каких-либо трудностей повседневного функционирования;
- при расширенном нейропсихологическом исследовании выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей (что отличает ЛКС от УКН).

В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с ЛКС (англ. subtle cognitive decline) [2–8]. В зарубежной литературе принято обозначать доумеренные КН понятием «pre-mild cognitive impairment», введенным В. Reisberg и соавт. в 2008 г. [9], или же «субъективное когнитивное снижение (СКС)» (англ. subjective cognitive decline), под которым понимают любое ДУКС [2–8]. Это относится к тем пациентам, которые обращаются за консультацией по поводу снижения своих когнитивных функций, хотя при обследовании их показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормального диапазона. СКС было описано как возможный этап, предшествующий легким КН, УКН и деменции.

ДУКС имеет гетерогенное происхождение и может развиваться по различным направлениям. Оно может прогрессировать вплоть до развития деменции или же оставаться стабильным. Предыдущее наше исследование [10] показало влияние сердечно-сосудистых заболеваний на развитие и прогрессирование ДУКС у пациентов среднего и пожилого возраста. Наибольшее значение среди этих заболеваний и факторов имела артериальная гипертензия; показана также роль сахарного диабета в развитии когнитивного дефицита. Их устранение или возможная коррекция могут быть важным компонентом профилактики более выраженных КН — УКН и деменции в старших возрастных группах. Для наиболее распространенной причины деменции — болезни Альцгеймера с поздним дебютом — ε4-аллель гена, кодирующего аполипопротеин Е (APOE), является хорошо известным фактором риска, возможно обуславливающим ослабление механизмов нейрональной защиты и восстановления. Наличие гена APOE4 может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с ДУКС [11]. ДУКС также может отражать индивидуальный процесс старения, оно может быть вызвано другими факторами, такими как соматические или эмоционально-аффективные расстройства. Связь между депрессивной симптоматикой, чувством тре-

воги и ДУКС подтверждается как в клинических, так и в популяционных исследованиях [12, 13].

Цель настоящего исследования — оценка влияния генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на ДУКС у пациентов среднего возраста.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 человек (средний возраст — $60,76 \pm 9,5$ года) с жалобами когнитивного характера. *Критерием включения* было наличие СКС или ЛКС: когнитивные жалобы, отсутствие отклонений от нормы показателей нейропсихологических скрининговых шкал и наличие изменений по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей (отсутствие УКН). Всем пациентам проводилось исследование сердечно-сосудистой сферы (суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография — ЭКГ, биохимическое исследование крови на липидный спектр, мочевины, глюкозу), определялось содержание в крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т₃, Т₄), проводились дуплексное исследование магистральных артерий головы, генетическое исследование крови на определение *АРОЕ4*. Двадцати пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на высокопольном МР-томографе Magnetom Skyra 3.0T (Siemens AG, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал структурные (T2 Turbo Spin-Echo; T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR; 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, MPRAGE) и функциональные (Diffusion Weighted- и Susceptibility Weighted

Imaging) импульсные последовательности, а также бесконтрастную времяпролетную МР-ангиографию 3D Time of flight [14].

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал: КШОПС, Шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД), теста на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, Теста на зрительную память Бентона, тестов литеральных и категориальных ассоциаций, рисования часов, графомоторной пробы «Забор», теста последовательного соединения цифр (ТПСЦ) часть А и последовательного соединения цифр и букв (ТПСЦБ) часть В, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке, теста символично-цифрового кодирования, Теста Мюнстерберга на исследование внимания [15]. Эмоциональный статус пациентов оценивался с помощью Шкалы депрессии Бека и Шкалы оценки личностной и ситуационной тревоги Спилбергер.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Распределение количественных переменных оценивали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Для межгрупповых сравнений количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента или U-тест Манна—Уитни, качественных переменных — критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты. У 34 (68%) пациентов диагностирована цереброваскулярная болезнь (церебральная микроангиопатия по данным МРТ), у 12 (24%) — нарушения эмоционально-аффективного характера (тревожно-депрессивные расстройства), у четырех человек (8%) соматической, неврологической и когнитивной патологии не выявлено.

На основании нейропсихологического исследования у 16 (32%) обследованных диагностировано СКС, у 34 (68%) — ЛКС.

Наследственность по КН (наличие деменции у ближайших родственников) анамнестически была выявлена у 26 человек (52%).

Инфаркт миокарда отмечался в анамнезе у одного пациента (2%), сахарный диабет — у 6 (12%), артериальная гипертензия — у 30 (60%), гипотиреоз — у 6 (12%).

При сравнении пациентов с СКС и ЛКС было выявлено, что пациенты с ЛКС старше ($64,03 \pm 8,87$ года), чем пациенты с СКС ($53,81 \pm 6,75$ года; $p < 0,0001$). Различия между группами с СКС и ЛКС по данным инструментальных и лабораторных исследований представлены в табл. 1. У пациентов с ЛКС статистически достоверно чаще выявляются сахарный

Таблица 1. Сравнение инструментальных и лабораторных показателей пациентов с СКС и ЛКС (приведены значимые различия)

Table 1. Comparison of instrumental and laboratory parameters in patients with SjCD and SCD (only significant differences are shown)

Показатель	Характер когнитивного снижения	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Сахарный диабет в анамнезе	СКС	0,0000	0,00000	0,00000	$\leq 0,012$
	ЛКС	0,1765	0,38695	0,06636	
Артериальная гипертензия в анамнезе	СКС	0,3125	0,47871	0,11968	$\leq 0,006$
	ЛКС	0,7353	0,44781	0,07680	
ЭКГ	СКС	0,0000	0,00000	0,00000	$\leq 0,027$
	ЛКС	0,4706	0,79982	0,19398	
Глюкоза, ммоль/л	СКС	5,0850	0,45162	0,14281	$\leq 0,016$
	ЛКС	5,7121	0,86327	0,19805	
Триглицериды, ммоль/л	СКС	1,09000	0,468127	0,165508	$\leq 0,026$
	ЛКС	1,73438	0,846845	0,211711	
ЛПВП, ммоль/л	СКС	1,7700	0,30688	0,10229	$\leq 0,006$
	ЛКС	1,3680	0,29030	0,07496	
ЛПНП, ммоль/л	СКС	2,7356	0,92932	0,30977	$\leq 0,028$
	ЛКС	3,6569	0,94502	0,23626	

Примечание. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

диабет, артериальная гипертензия в анамнезе и соответственно более выраженные изменения на ЭКГ, повышенные значения глюкозы, триглицеридов и липопротеидов в крови по сравнению с пациентами с СКС (см. табл. 1).

Генетическое исследование было выполнено 20 пациентам: ген *APOE4* был обнаружен у 6 (30%). В табл. 2 приведено сравнение групп пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена *APOE4*. Было выявлено, что пациенты с геном *APOE4* имели статистически достоверно более низкий общий балл по КШОПС, хуже справлялись с пробой на конструктивный праксис «Кубик», с графомоторной пробой «Забор» и с тестом последовательного соединения цифр и букв (часть В). При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов – носителей гена *APOE4* был обнаружен меньший объем гиппокампов.

При нейропсихологическом исследовании пациенты с СКС отличались от пациентов с ЛКС достоверно лучшими показателями по называнию литеральных и категориальных ассоциаций, прохождению теста Бентона, теста последовательного соединения цифр (часть А) и теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), показателям теста символно-цифрового замещения и тесту Мюнстерберга (см. табл. 2). По общим баллам скрининговых шкал КШОПС и ШОЛД группы не различались, выявлено достоверное различие по отдельным субтестам этих шкал – ориентации во времени (КШОПС) и простой реакции выбора (ШОЛД; табл. 3).

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинически значимой депрессии (сумма баллов по Шкале депрессии Бека >15; табл. 4). Было выявлено, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняют тест называния категориальных ассоциаций, тест на конструктивный праксис «Кубик», графомоторную пробу «Забор», тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), называют больше слов при непосредственном воспроизведении и в целом в тесте на память «12 слов» по сравнению с пациентами с депрессией.

Таблица 2. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена *APOE4* (приведены только значимые различия)

Table 2. Comparison of neuropsychological parameters in patients with PMCD depending on the presence of the *APOE4* gene (only significant differences are shown)

Нейропсихологический показатель	Наличие <i>APOE4</i>	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
КШОПС, общий балл	Не обнаружен Обнаружен	29,3333 28,0000	0,70711 2,82843	0,23570 1,41421	≤0,024
Проба «Кубик», баллы	Не обнаружен Обнаружен	0,0000 0,3333	0,00000 0,81650	0,00000 0,33333	≤0,003
Графомоторная проба «Забор», баллы	Не обнаружен Обнаружен	0,0909 0,6667	0,30151 0,81650	0,09091 0,33333	≤0,004
ТПСЦБ, с	Не обнаружен Обнаружен	88,8182 134,0000	25,11501 106,23182	7,57246 43,36896	≤0,002
Наличие микро-ангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	Не обнаружен Обнаружен	0,8000 0,6667	0,42164 0,81650	0,13333 0,33333	≤0,041
Объем левого гиппокампа, мм ³	Не обнаружен Обнаружен	2643,2500 2392,4000	274,17187 555,86626	96,93439 248,59095	
Объем правого гиппокампа, мм ³	Не обнаружен Обнаружен	2833,1250 2471,9000	496,36117 424,74910	175,49017 189,95357	≤0,009

Таблица 3. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с СКС и ЛКС

Table 3. Comparison of neuropsychological parameters in patients with SjCD and SCD

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Ассоциации, количество слов:					
	СКС	17,3750	6,75154	1,68789	≤0,045
	ЛКС	13,9412	4,83636	0,82943	
	ЛКС	13,9412	4,83636	0,82943	
категориальные	СКС	22,0000	8,18128	2,04532	≤0,003
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
КШОПС, баллы:					
	СКС	5,0000	0,00000	0,00000	≤0,044
	ЛКС	4,8824	0,32703	0,05609	
	ЛКС	4,8824	0,32703	0,05609	
во времени	СКС	29,3125	0,60208	0,15052	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
Тест рисования часов, баллы	СКС	9,2500	1,69312	0,42328	
	ЛКС	8,6471	2,20031	0,37735	
ШОЛД, баллы:					
	СКС	3,0000	0,00000	0,00000	≤0,044
	ЛКС	2,8788	0,33143	0,05770	
	ЛКС	2,8788	0,33143	0,05770	
	СКС	2,9375	0,25000	0,06250	
	ЛКС	2,8182	0,39167	0,06818	
	ЛКС	17,4375	0,72744	0,18186	
	ЛКС	17,0909	0,84275	0,14670	
Тест Бентона, баллы	СКС	12,8000	1,47358	0,38048	≤0,014
	ЛКС	11,7097	1,29598	0,23277	
ТПСЦ, с	СКС	36,1875	10,79023	2,69756	≤0,03
	ЛКС	46,3824	21,50830	3,68864	

Продолжение табл. 3
Continuing of table 3

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
ТПСЦБ, с	СКС ЛКС	85,1333 124,1667	21,97683 58,02620	5,67439 10,59409	≤0,002
Тест «12 слов», баллы:					
НВ самостоятельно	СКС ЛКС	8,5625 7,8824	1,15289 1,57181	0,28822 0,26956	
НВ общий балл	СКС ЛКС	12,0000 11,9412	0,00000 0,23883	0,00000 0,04096	
ОВ	СКС ЛКС	9,3750 8,6471	1,31022 1,49509	0,32755 0,25641	
ОВ общий балл	СКС ЛКС	11,9375 11,9118	0,25000 0,28790	0,06250 0,04937	
общий балл	СКС ЛКС	23,9375 23,8529	0,25000 0,35949	0,06250 0,06165	
Тест символично-цифрового замещения:					
общее количество ответов	СКС ЛКС	50,1429 37,5556	7,56365 10,42310	2,02147 2,00593	≤0,0001
количество правильных ответов	СКС ЛКС	49,5714 36,8148	7,52140 10,34050	2,01018 1,99003	≤0,0001
Общий балл по Шкале депрессии Бека	СКС ЛКС	11,5333 19,2667	6,90617 8,18297	1,78317 1,49400	≤0,002
Тревожность, баллы:					
личностная	СКС ЛКС	41,2667 49,8276	7,24536 8,50659	1,87074 1,57963	0,001
ситуативная	СКС ЛКС	37,6667 42,5517	10,72158 9,00233	2,76830 1,67169	
Повторение цифр, количество цифр:					
вперед	СКС ЛКС	5,9231 5,7667	1,18754 1,04000	0,32936 0,18988	
назад	СКС ЛКС	5,0000 4,3333	1,22474 1,06134	0,33968 0,19377	
общее	СКС ЛКС	10,9231 10,1000	2,25320 1,74889	0,62493 0,31930	
Тест Мюнстерберга, количество слов	СКС ЛКС	20,3333 15,7857	3,79793 4,93931	1,09637 0,93344	0,004

Примечание. НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение.

Таблица 4. Сравнение нейропсихологических и нейровизуализационных показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинической депрессии

Table 4. Comparison of neuropsychological and neuroimaging parameters in patients with PMCD depending on the presence of clinical depression

Показатель	Наличие депрессии	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Ассоциации, количество слов:					
литеральные	Нет Есть	16,9500 13,7600	7,17066 4,19603	1,60341 0,83921	
категориальные	Нет Есть	20,3000 16,7200	7,66468 4,09797	1,71388 0,81959	≤0,019

При сравнении нейровизуализационных показателей пациентов с СКС и ЛКС была выявлена статистически достоверно более выраженная степень медиальной темпоральной атрофии (атрофии гиппокампов) у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС (табл. 5).

Обсуждение. Сравнение нейропсихологических показателей подтвердило правомерность выделения СКС и ЛКС, показанную в предыдущих исследованиях [1, 10, 16–18]. Нужно отметить, что максимальными различия между группами СКС и ЛКС были по тестам на скорость психических реакций и внимание (тест на беглость речи, ТПСЦ, ТПСЦБ, тест на символично-цифровое замещение и Тест Мюнстерберга на внимание), что может быть обусловлено влиянием сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, которые достоверно чаще отмечались у пациентов с ЛКС. Это согласуется с данными еще одного нашего исследования [10], которое показало влияние сердечно-сосудистых факторов на лобно-подкорковые функции. Аналогичные данные получены в исследовании других авторов [19] и в наших исследованиях пациентов с СКС и ЛКС [17, 18].

При анализе данных пациентов в зависимости от наличия гена *APOE4* было выявлено, что пациенты — носители гена *APOE4* хуже справились с рядом тестов, у них был обнаружен меньший объем гиппокампов, но различия достигали статистической значимости для данных о правом гиппокампе. В ряде исследований было показано, что сочетание наличия *APOE* с маркерами бета-амилоида 42 и тау-протеина может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [20], а авторы некоторых недавних исследований сообщают о сочетании маркеров бета-амилоида и тау-протеина с *APOE ε4* при БА [21]. Полученные нами данные могут свидетельствовать в пользу рассмотрения СКС — ЛКС — УКН как стадий единого патологического процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта в будущем.

Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало статистически достоверно большую

выраженность медиальной темпоральной атрофии у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС, что, возможно, объясняет нарастание когнитивного дефицита в динамике у этих пациентов.

Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинической депрессии показало, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняют ряд нейропсихологических тестов, в том числе и тесты на память. Одновременно у пациентов с депрессией была выявлена при МРТ достоверно более выраженная степень корковой атрофии. Показано, что во время эпизодов депрессии в гиппокампе наблюдаются патологические изменения в виде потери отростков дендритов, синапсов, глии и нарушения нейрогенеза, что приводит к уменьшению объема гиппокампа, которое можно выявить при проведении МРТ [14]. Гиппокамп является ключевой структурой в обучении и запоминании, дорсолатеральная префронтальная кора обеспечивает функции памяти, внимания, а также отвечает за мотивационную сферу и исполнительные функции. Эти функции нарушаются при депрессии [22], что может объяснить более низкие показатели тестов на память в этой группе пациентов.

В связи с этим можно рассмотреть возможности медикаментозной профилактики нарастания когнитивного дефицита наряду с немедикаментозными методами коррекции, которые в настоящее время являются основными при ведении подобных пациентов.

Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения нарушений памяти в пожилом возрасте является блокатор NMDA-рецепторов акаринол мемантин. Данный препарат обладает нейропротекторным и симптоматическим ноотропным эффектом. Избыточная глутаматергическая медиация является одним из ключевых механизмов повреждения нейронов как при нейродегенеративном процессе, так и при ишемическом поражении головного мозга. Блокируя рецепторы к глутамату, акаринол мемантин уменьшает опосредованную данным медиатором нейротоксичность, что и лежит в основе

Продолжение табл. 4

Continuing of table 4

Показатель	Наличие депрессии	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
КШОПС, общий балл	Нет Есть	29,3000 29,2800	0,65695 0,73711	0,14690 0,14742	
Тест рисования часов, баллы	Нет Есть	9,0500 8,8000	1,82021 2,19848	0,40701 0,43970	
Проба «Кубик», баллы	Нет Есть	0,0500 0,2000	0,22361 0,57735	0,05000 0,11547	≤0,023
Графомоторная проба «Забор», баллы	Нет Есть	0,1000 0,2800	0,30779 0,54160	0,06882 0,10832	≤0,008
ШОЛД, общий балл	Нет Есть	17,5000 16,9600	0,68825 0,88882	0,15390 0,17776	
Тест Бентона, баллы	Нет Есть	12,7368 11,7826	1,24017 1,20441	0,28451 0,25114	
ТПСЦ, с	Нет Есть	37,4000 43,2000	13,83512 17,36136	3,09363 3,47227	
ТПСЦБ, с	Нет Есть	96,5500 122,0833	32,29547 63,17740	7,22149 12,89603	≤0,027
Тест «12 слов»: НВ, общий балл	Нет Есть	12,0000 11,9200	0,00000 0,27689	0,00000 0,05538	≤0,007
ОВ, общий балл	Нет Есть	11,9500 11,8800	0,22361 0,33166	0,05000 0,06633	
общий балл	Нет Есть	23,9500 23,8000	0,22361 0,40825	0,05000 0,08165	≤0,02
Тест символично-цифрового замещения: общее количество ответов	Нет Есть	43,7895 40,1818	11,31164 11,11257	2,59507 2,36921	
количество правильных ответов	Нет Есть	43,2632 39,3636	11,13973 11,18479	2,55563 2,38461	
Общий балл по Шкале депрессии Бека	Нет Есть	9,2500 22,6400	2,98901 6,60101	0,66836 1,32020	≤0,008
Тревожность, баллы: личностная	Нет Есть	42,3000 50,9130	8,09223 8,11235	1,80948 1,69154	
ситуативная	Нет Есть	37,9500 42,9130	9,85407 9,18454	2,20344 1,91511	
Наличие микро-ангиопатии, баллы	Нет Есть	0,5833 0,8125	0,51493 0,40311	0,14865 0,10078	≤0,025
Наличие микро-ангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	Нет Есть	0,5833 0,9375	0,51493 0,57373	0,14865 0,14343	
Степень медиальной темпоральной атрофии	Нет Есть	0,3333 0,7500	0,49237 0,57735	0,14213 0,14434	≤0,05
Наличие экстравазации, баллы	Нет Есть	0,0833 0,0000	0,28868 0,00000	0,08333 0,00000	≤0,021
Объем левого гиппокампа, мм ³	Нет Есть	2691,8750 2371,4167	382,07280 417,16717	135,08313 120,42579	
Объем правого гиппокампа, мм ³	Нет Есть	2734,6875 2573,3636	270,26071 508,00655	95,55159 153,16974	

Таблица 5. Сравнение нейровизуализационных показателей пациентов с СКС и ЛКС

Table 5. Comparison of neuroimaging characteristics in patients with SjCD and SCD

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Наличие микро-ангиопатии, баллы	СКС ЛКС	0,7143 0,8125	0,48795 0,40311	0,18443 0,10078	
Наличие микро-ангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	СКС ЛКС	0,7143 0,9375	0,48795 0,57373	0,18443 0,14343	
Степень медиальной темпоральной атрофии	СКС ЛКС	0,2857 0,8125	0,48795 0,54391	0,18443 0,13598	≤0,039
Наличие экстравазации, баллы	СКС ЛКС	0,1429 0,0000	0,37796 0,00000	0,14286 0,00000	
Объем левого гиппокампа, мм ³	СКС ЛКС	2331,5000 2537,0000	234,05234 369,18056	165,50000 130,52504	
Объем правого гиппокампа, мм ³	СКС ЛКС	2941,5000 2762,5000	120,91526 486,44659	85,50000 171,98484	

нейропротекторного эффекта препарата. Установлено, что акатинол мемантин благоприятно действует на широкий спектр нейропсихологических функций, включающий внимание, память, речевую активность, зрительно-пространственные функции. Возможно, в основе этого эффекта лежит относительно избирательное действие на управляющие когнитивные функции [23]. Последнее может объясняться его дофаминомиметическим воздействием, потенциально способствующим улучшению функционирования лобной коры. Дофаминомиметическое действие акатинола мемантина может объясняться усилением высвобождения дофамина и непосредственным воздействием на D2-дофаминовые рецепторы [24–26]. Наличие у мемантина нейропротекторных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе ранней когнитивной дисфункции [26]. В литературе имеются данные о применении этого препарата только на этапе УКН. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [27], при лечении акатинолом мемантином пациентов с амнестическим типом УКН наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости. Известно, что уже на ранних стадиях болезни Альцгеймера происходит снижение содержания в цереброспинальной жидкости олигомеров амилоидного белка в связи с процессом патологического амилоидогенеза и собственно накоплением бета-амилоида в виде бляшек в головном мозге, а также повышение содержания индикатора клеточного распада тау-

протеина. В приведенном выше исследовании было получено достоверное увеличение концентрации бета-амилоида 42 на фоне лечения акатинолом мемантином при сравнении с исходным анализом. В группе пациентов, не получавших препарат, различий в уровнях нейрохимических показателей до и на фоне терапии не было получено. Таким образом, на фоне лечения мемантином у пациентов с УКН статистически достоверного усугубления КН отмечено не было. На фоне проведения стандартной сосудистой и метаболической терапии у пациентов с УКН отмечалось статистически достоверное усугубление КН по ряду нейропсихологических показателей. Прогрессирование КН и их конверсия в болезнь Альцгеймера произошли на фоне проведения стандартной терапии [27].

Акатинол мемантин исследовался при экспериментальном повреждении головного мозга: инфаркте,

травме, хронической ишемии головного мозга и других состояниях, при этом были отмечены уменьшение объема нейронального повреждения, улучшение когнитивных функций, что позволило говорить о его нейропротекторных свойствах [28–30]. Проведенные исследования показали также хороший эффект акатинола мемантина в лечении недементных (умеренных) КН, особенно при преобладании нарушений управляющих лобных функций [28–30]. Полученные результаты дают основание к изучению вопроса о применении мемантина у пациентов с ранними формами когнитивного снижения. Однако нужно отметить, что все приведенные исследования носили пилотный характер и для подтверждения их результатов необходимо проведение двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Заключение. Проведенное исследование показало, что выделение ДУКС правомерно, имеет большое клиническое значение для профилактики нарастания когнитивного дефицита. Данное исследование подтвердило высокую значимость сердечно-сосудистых, эмоционально-аффективных факторов риска в развитии ДУКС, что предполагает воздействие на данные факторы риска при ведении пациентов с ДУКС. Одновременно нужно рассматривать и другие методы медикаментозной профилактики нарастания когнитивного дефицита: в частности, обсуждается возможность применения акатинола мемантина, что требует проведения дополнительных клинических исследований в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*.

2017;(4):198–204.
doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204.
[Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. «Pre-moderate» (subjective and light

cognitive disorders. *Nevrologichesky zhurnal*. 2017;22(4):198–204.
doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 (In Russ.).]

2. Eckerström M, Skoogh J, Rolstad S, et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) — a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *Int Psychogeriatr*. 2013 Mar;25(3):420-30. doi: 10.1017/S1041610212001846. Epub 2012 Dec 4.
3. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
4. Mendonca MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016 Mar;31(2):105-14. doi: 10.1177/1533317515592331
5. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014 May;10(3):319-27. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.007. Epub 2013 Jul 16.
6. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1852-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002153. Epub 2015 Oct 28.
7. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11-24. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1003002
8. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002
9. Reisberg B, Pritchard L, Mosconi L, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2008 Jan;4(1 Suppl 1):S98-S108. doi: 10.1016/j.jalz.2007.11.017
10. Коберская НН, Яхно НН, Гридин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17 [Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17 (In Russ.)].
11. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008;63:609-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030. Epub 2007 Aug 27.
12. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, et al. Prevalence and predictors of «subjective cognitive complaints» in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:701-10. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181df49fb
13. Lehrner J, Moser D, Klug S, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:463-73. doi: 10.1017/S1041610213002263. Epub 2013 Dec 5.
14. Яхно НН, Коберская НН, Перепелов ВА и др. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):28-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Perepelov VA, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):28-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32 (In Russ.)].
15. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Невро-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p. (In Russ.)].
16. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of the age factor on pre-mild cognitive impairment. *Rossiyskiy nevrologicheskii zhurnal*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37 (In Russ.)].
17. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-90. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The Influence of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular and Emotional Factors on Subjective Cognitive Decline. *Nevrologicheskii zhurnal* = *Neurological Journal*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189 (In Russ.)].
18. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskii zhurnal* = *Neurological Journal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
19. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23-31. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(5):23-31 (In Russ.)].
20. Colijn MA, Grossberg GT. Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:1-8. doi: 10.3233/JAD-150180
21. Zwan MD, Villemagne VL, Dore V, et al. Subjective Memory Complaints in APOEε4 Carriers are Associated with High Amyloid-beta Burden. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:1115-22. doi: 10.3233/JAD-150446
22. Латышева НВ, Филатова ЕГ. Применение антидепрессантов в общей клинической практике: Учебное пособие. Москва: Изд-во МАИ; 2021. 80 с. [Latysheva NV, Filatova EG. *Primenenie antidepressantov v obshchej klinicheskoy praktike: Uchebnoe posobie* [The Use of Antidepressants in General Clinical Practice: A Study Guide]. Moscow: Izd-vo MAI; 2021. 80 p. (In Russ.)].
23. Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1988 Mar 21;86(1):109-13. doi: 10.1016/0304-3940(88)90192-9
24. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine — results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 1988 May;21(3):144-6. doi: 10.1055/s-2007-1014666
25. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Dyskirculyatornaya encefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstrojstva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].

26. Коберская НН. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский совет*. 2015;(5):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-40-45

[Koberskaya NN. The clinical, diagnostic and therapeutic aspects of amnesic mild cognitive impairment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-40-45 (In Russ.)].

27. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):37-40.

[Uspenskaya OV, Yahno NN. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with amnesic variant of the syndrome of mild cognitive disorders (clinical, psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):37-40 (In Russ.)].

28. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014.

[Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstrojstva* [Cognitive impairment]. Moscow: Gruppya Remedium; 2014 (In Russ.)].

29. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными

когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8.

[Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zaharov VV, Mhityan EA. The efficacy of memantine in patients with non-demented cognitive impairment. Results of multicenter clinical follow-up. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].

30. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;4(Вып. 42. Неврология):6-14.

[Zaharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;4(Iss. 42. Nevrologiya):6-14 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112 мк. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out with the financial support of the RFBR within the framework of the scientific project №19-29-01112 mk. 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.

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Перепелов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-4741-1988>

Смирнов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-8683-4430>

Послеродовая депрессия – факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты

Макарова М.А.¹, Тихонова Ю.Г.¹, Авдеева Т.И.¹, Игнатко И.В.², Кинкулькина М.А.¹

¹Кафедра психиатрии и наркологии и ²кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9; ²Россия, 117997, Москва, ул. акад. Опарина, 4

Цель исследования — комплексное изучение клинко-психопатологической структуры депрессивных расстройств, развивающихся у женщин в послеродовом периоде, выявление факторов риска их развития и особенностей терапии.

Пациенты и методы. В когортное проспективное исследование включено 150 женщин в возрасте от 18 лет до 41 года в послеродовом периоде (0–3-й день после родов), с катamnестическим прослеживанием каждые 2 нед в течение 6 мес. Применялись клинико-психопатологический метод, психометрические шкалы — Шкала оценки депрессии Монتماгери–Асберг, Шкала Гамильтона для оценки тревоги.

Результаты и обсуждение. В течение 6 нед после родов депрессия развилась у 11,3% женщин, из них у 94,2% — легкой степени тяжести, у 5,8% — средней степени. Выявлены следующие факторы риска развития депрессии в послеродовом периоде: эпизоды сниженного настроения и тревоги до и во время текущей беременности, психотравмирующие ситуации во время беременности, нежелательная беременность, патология текущей беременности и родов, родоразрешение методом кесарева сечения, перинатальный статус ребенка, отсутствие грудного вскармливания. Всем женщинам с депрессией проведен курс рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии, у 17,6% психофармакотерапия применялась короткими курсами для коррекции нарушений сна и тревоги. Отмечена высокая эффективность психотерапевтических методик для коррекции аффективных расстройств послеродового периода.

Заключение. Послеродовая депрессия развилась у 11,3% женщин, имела преимущественно легкую степень и регрессировала на фоне лечения у всех женщин в течение 5 мес.

Ключевые слова: послеродовой период; послеродовая депрессия; аффективные расстройства послеродового периода; факторы риска; психотерапия.

Контакты: Мария Александровна Макарова; marimakarova_91@mail.ru

Для ссылки: Макарова МА, Тихонова ЮГ, Авдеева ТИ и др. Послеродовая депрессия — факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):75–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-75-80

Postpartum depression — risk factors, clinical and treatment aspects

Makarova M.A.¹, Tikhonova Yu.G.¹, Avdeeva T.I.¹, Ignatko I.V.², Kinkulkina M.A.¹

¹Department of Psychiatry and Narcology and ²department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia; ²4, acad. Oparina St., Moscow 117997, Russia

Objective: to analyze the psychopathological structure, risk factors and treatment of depressive disorders in women in the postpartum period.

Patients and methods. A prospective cohort study included 150 women in the postpartum period (0–3 days after birth), aged 18 to 41 years, with follow-up every two weeks for six months. The evaluation included clinical interviews, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, and the 17-item Hamilton Anxiety Rating Scale.

Results and discussion. 11.3% of women developed depression within six weeks after childbirth. Among them, 94.2% presented with mild depression, and 5.8% — moderate. Risk factors associated with postpartum depression included: periods of low mood and anxiety before and during the current pregnancy, traumatic situations during pregnancy, unwanted pregnancy, pathology of pregnancy and childbirth, cesarean section, perinatal status, lack of breastfeeding. All women with postpartum depression were treated with rational-emotive and cognitive-behavioral therapy. A short course of pharmacotherapy was prescribed to 17.6% of them to correct insomnia and anxiety symptoms. Psychotherapy was highly efficient in the treatment of postpartum affective disorders.

Conclusion. The postpartum depression prevalence was 11.3%. The severity of postpartum depression was predominantly mild, and the symptoms regressed during treatment within five months in all women.

Keywords: postpartum period; postpartum depression; postpartum affective disorders; risk factors; psychotherapy.

Contact: Maria Aleksandrovna Makarova; marimakarova_91@mail.ru

For reference: Makarova MA, Tikhonova YuG, Avdeeva TI, et al. Postpartum depression — risk factors, clinical and treatment aspects. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):75–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-75-80

Послеродовая депрессия является одним из наиболее частых осложнений послеродового периода [1, 2]. Данные о распространенности послеродовой депрессии в эпидемиологических и клинических исследованиях в зависимости от географических, этнокультурных, социоэкономических параметров, а также применяемых диагностических подходов варьируют в широких пределах — от 5 до 61% [1–3].

Согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз послеродовой депрессии устанавливается при развитии депрессивной симптоматики в течение 6 нед после родов. В отличие от МКБ-10, Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5) ограничивает период возникновения послеродовой депрессии сроком 4 нед после родов [4].

По данным литературы, до 20% женщин продолжают страдать депрессией в течение года после родов и до 13% женщин — в течение двух лет [5–7]. Риск развития рецидива во время следующей беременности или в дальнейшей жизни после перенесенного эпизода послеродовой депрессии достигает 40% [5–7]. Эпидемиологические исследования показывают, что среди причин материнской смертности в послеродовом периоде до 20% приходится на суициды [8].

Помимо негативного влияния на психическое здоровье и физическое самочувствие матери, депрессия в послеродовом периоде может повлечь за собой неблагоприятные последствия для здоровья ребенка. Послеродовая депрессия нарушает формирование связи между матерью и младенцем; дети матерей, страдавших послеродовой депрессией, менее привязаны к матерям, у них снижается способность к общепознавательному и языковому развитию [9, 10]. Согласно данным А.В. Филоненко [10], нарушение детско-материнских связей является предпосылкой для развития не только поведенческих и психопатологических отклонений, но и соматической патологии у детей. С младенчества у них отмечается задержка в психомоторном развитии, возникают заболевания вегетативной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхательной и иммунной систем [10]. Некоторые авторы высказывают мнение, что нарушение связи между матерью и ребенком может привести к попыткам детоубийства [9, 11].

В настоящее время нет единого мнения и о причинах развития послеродовой депрессии. Предполагается, что в сложном патофизиологическом механизме болезни участвует множество биологических факторов, включая гормональные, иммунные и генетические [12, 13]. Среди предикторов развития послеродовой депрессии выделяют социальные, психологические, отягощенный психиатрический и акушерско-гинекологический анамнез.

Неоднозначным остается вопрос лечения послеродовых депрессий. На настоящий момент в отечественной клинической практике отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи женщинам с послеродовой депрессией. Применение стандартных терапевтических алгоритмов при послеродовой депрессии затруднено ввиду недоказанности безопасности большинства психотропных препаратов для беременных женщин и кормящих матерей. Назначение фармакологических средств при тяжелой или умеренной депрессии в большинстве случаев потребует завершения грудного вскармливания. При этом некоторые исследова-

ния показывают, что сам факт отказа от грудного вскармливания может усугублять или даже провоцировать развитие депрессивной симптоматики [14]. В случае депрессий легкой степени первой линией терапии считаются нелекарственные методы. Данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что применение психотерапевтических методик может сократить продолжительность депрессии послеродового периода, а также продлить время, проведенное в клинической ремиссии [15].

Целью данного исследования являлось комплексное изучение клинко-психопатологической структуры депрессивных расстройств, развивающихся у женщин в послеродовом периоде, выявление факторов риска их развития и особенностей терапии.

Пациенты и методы. В проспективное клиническое исследование включались все женщины в возрасте старше 18 лет, находящиеся в акушерско-гинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.С. Юдина в октябре — ноябре 2019 г. Рекуррентное депрессивное расстройство, шизофрения и шизоаффективные психозы, декомпенсация тяжелой соматической патологии, болезни зависимости (в отсутствие ремиссии <6 мес) были определены как *критерии невключения*.

Перед включением в исследование все женщины получили разъяснение о потенциальных рисках, а также подписали информированное согласие. Исследование было одобрено на заседании локального комитета по этике Сеченовского Университета.

Было обследовано 150 женщин, средний возраст которых составлял $29,4 \pm 5,0$ года; 90% из них состояли в браке; 79,3% имели постоянную занятость; 75,3% получили высшее образование, 20% — среднее специальное, 4,7% — общее среднее.

Для обследования применялись клинко-психопатологический и клинко-катамнестический, психометрический методы с использованием Шкалы оценки депрессии Монтгомери—Асберга (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), Шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A). Женщин обследовали на 0–3-и сутки после родов, затем каждые 2 нед в течение 6 мес наблюдения. При выявлении депрессии женщин осматривали еженедельно. Диагноз послеродовой депрессии устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 для депрессивного эпизода, развивающегося в послеродовом периоде (F53).

Основным методом лечения послеродовой депрессии была психотерапия. Всем женщинам с депрессией был проведен курс рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии. Психофармакотерапия применялась короткими (до 2 нед) курсами для коррекции нарушений сна и тревоги: кветиапин (6,25–25 мг/сут) — 17,6% женщин с депрессией, аминафенилмасляная кислота (фенибут; 125–750 мг/сут) — 11,8%.

Статистический анализ данных проводился с использованием стандартных методов для распределения, отличного от нормального. Для обработки данных была использована программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнительного анализа применялись методы непараметрической статистики: критерий χ^2 Пирсона, критерий Фишера (для групп менее пяти человек), тест Манна—Уитни с заданным значением уровня значимости $p=0,05$.

Для оценки взаимосвязи нескольких независимых переменных и зависимой переменной использована множественная линейная регрессия.

Результаты. При клинико-психопатологическом исследовании клиническая депрессия в течение 6 нед после родов была выявлена у 17 (11,3%) женщин. Большая часть (94,2%) депрессивных состояний соответствовали легкой степени тяжести, 5,8% — средней степени. Частота встречаемости симптомов составила: гипотимия — 100%, тревога — 64,7%, опасения и страхи, в основном касающиеся здоровья ребенка, — 58,8%, нарушения сна — 52,9%, утомляемость — 52,9%. Реже наблюдались чувство вины (29,4%), ангедония (29,4%), плаксивость (29,4%). Только 17,6% женщин с депрессией предъявляли жалобы на периодически возникающее чувство неглубокой тоски.

При психометрической оценке выраженности депрессивных симптомов по MADRS наиболее высокие значения в группе депрессивных больных были получены для симптомов тревоги ($2,64 \pm 0,49$ балла), гипотимии ($2,23 \pm 0,44$ балла), нарушений сна ($2,17 \pm 0,39$ балла), концентрации внимания ($2,05 \pm 0,66$ балла) и повышенной утомляемости ($1,94 \pm 0,65$ балла). При оценке по Шкале тревоги Гамильтона в группе с депрессией на 0–3-й день после родов средний балл составил $10,58 \pm 3,48$, что соответствует уровню легкой тревоги. Однако при клинико-психопатологическом обследовании женщин в послеродовом периоде и в течение последующих 6 мес наблюдения синдромологически очерченного тревожного расстройства выявлено не было.

В группе женщин без аффективной патологии при оценке с помощью MADRS наиболее высокие баллы получены для симптомов тревоги ($1,28 \pm 0,56$) и нарушений сна ($1,34 \pm 0,74$). Средний балл по Шкале Гамильтона составил $4,78 \pm 3,42$. Все представленные значения были статистически значимо ниже, чем в группе с послеродовой депрессией ($p < 0,05$).

Для оценки влияния различных факторов на риск развития послеродовой депрессии был проведен сравнительный анализ групп с развившейся депрессией и без аффективной патологии (см. таблицу). На следующем этапе был проведен анализ факторов, внося-

Сравнение характеристик в группах пациенток с послеродовой депрессией и без аффективной патологии, n (%)

General characteristics of women with postpartum depression and without affective disorders, n (%)

Показатель	Послеродовая депрессия (n=17)	Без аффективной патологии (n=133)	p
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	$28,3 \pm 5,31$	$29,5 \pm 5,0$	0,44
Семейное положение: состоит в браке не состоит в браке	14 (82,4) 3 (17,6)	121 (90,9) 12 (9,1)	0,26
Образование: высшее другое	10 (58,8) 7 (41,2)	84 (63,2) 49 (36,8)	0,72
Трудовая занятость: работает не работает	14 (82,4) 3 (17,6)	105 (78,9) 28 (21,1)	0,74
Сопутствующие заболевания	2 (11,7)	4 (3,0)	0,08
Патология беременности у матери	3 (17,6)	13 (9,8)	0,32
Наследственная отягощенность психическими заболеваниями	4 (23,5)	36 (27,0)	0,75
Периоды сниженного настроения или тревоги в анамнезе	10 (58,8)	42 (31,6)	<0,05
Периоды сниженного настроения или тревоги во время текущей беременности	13 (76,5)	43 (32,3)	<0,001
Насилие со стороны партнера	0	1 (0,8)	0,71
Нежелательная беременность	3 (17,6)	6 (4,5)	<0,05
Нежеланный пол ребенка	1 (5,8)	3 (2,3)	0,38
Супружеская дисгармония	1 (5,8)	13 (9,8)	0,60
Внутриличностный конфликт	1 (5,8)	3 (2,3)	0,38
Психотравмирующие ситуации во время текущей беременности	7 (41,2)	17 (12,8)	<0,001
Курение табака во время беременности	3 (17,6)	8 (6,0)	0,08
Здоровое питание	7 (41,2)	38 (28,6)	0,28
Физическая активность	6 (35,3)	26 (19,5)	0,13
Характер менструаций: нерегулярные обильные болезненные	3 (17,6) 4 (23,5) 4 (23,5)	9 (6,8) 28 (21,0) 80 (60,2)	0,12 0,81 0,19
Предменструальный синдром	15 (88,2)	96 (72,2)	0,15
Искусственное прерывание беременности в анамнезе	2 (11,8)	19 (14,3)	0,77
Выкидыши в анамнезе	2 (11,8)	15 (11,3)	0,95
Первые роды	9 (52,9)	66 (49,6)	0,79
Гинекологические заболевания	2 (11,8)	7 (5,3)	0,28
Патология текущей беременности или родов	12 (70,6)	30 (22,6)	<0,001

Продолжение табл. 4
Continuing of table 4

Показатель	Послеродовая депрессия (n=17)	Без аффективной патологии (n=133)	p
Метод родоразрешения: естественные роды кесарево сечение	6 (35,3) 11 (64,7)	87 (65,4) 46 (34,6)	<0,01
Перинатальный статус ребенка <7 баллов шкале Апгар	7 (41,2)	17 (12,8)	<0,001
Вид вскармливания: искусственное грудное	10 (58,8) 7 (41,2)	27 (20,3) 106 (79,7)	<0,001

щих наибольший вклад в вариацию выраженности аффективной симптоматики. Для оценки наиболее значимых предикторов была использована множественная регрессия. Обобщенная линейная модель была построена для всей ис-

следуемой выборки с оценкой влияния наиболее значимых факторов — аффективной патологии во время беременности (эпизоды сниженного настроения или повышенной тревожности, не достигающие клинической значимости) и психотравмирующих ситуаций во время беременности, что объясняет 38% общей изменчивости ($p < 0,05$, тест отношения правдоподобий; рис. 1).

Динамика редукции аффективной симптоматики представлена на рис. 2. В течение 8 нед 30% женщин с послеродовой депрессией достигли ремиссии (при клинко-психопатологической оценке и по снижению сум-

марного балла MADRS <12 баллов); к 11-й неделе ремиссии достигли 50% женщин. К 5-му месяцу ремиссия (клинически и по психометрическим шкалам) наблюдалась у всех женщин с развившейся в послеродовом периоде депрессией.

При оценке редукции аффективной симптоматики в группе с выявленной депрессией наибольшее снижение суммарного балла MADRS отмечалось в первые 2 нед проводимой терапии (см. рис. 2). После 11 нед терапии отмечалось снижение среднего суммарного балла MADRS до уровня ремиссии (<12 баллов). При оценке редукции тревожной симптоматики отмечено снижение среднего суммарного балла по шкале HAM-A ниже 8 (отсутствие тревоги) к 4-й неделе терапии. Обращает на себя внимание некоторое повышение уровня тревоги после 9–10 нед, что совпадало со сроками распространения информации и введением карантинных мероприятий в связи с COVID-19. Сходная динамика тревожных переживаний наблюдалась и в группе без аффективной патологии, что также можно объяснить напряженной социальной и эпидемиологической обстановкой в стране в связи с коронавирусной инфекцией.

Обсуждение. Послеродовая депрессия является одной из значимых проблем послеродового периода. По результатам различных исследований, данные о распространенности послеродовой депрессии в разных странах значительно варьируют — от 5 до 61% [1–3]. Такой разброс значений объясняется межкультурными различиями, существенной разницей социальных и экономических характеристик, используемых диагностических методов. В настоящем исследовании, по результатам сплошного осмотра родильниц в одной из городских больниц, частота послеродовой депрессии составила 11,3%. Стоит учитывать, что в исследование не вошли женщины с такими психическими заболеваниями, как рекуррентное депрессивное расстройство, шизофрения и шизоаффективные психозы, болезни зависимости, что исключало влияние психических расстройств, развившихся до беременности, на вероятность развития аффективной патологии послеродового периода.

Большая часть выявленных послеродовых депрессий были легкими. Клинико-психопатологическая структура характеризовалась преобладанием тревожно-депрессивной симптоматики. Женщины преимущественно жаловались на подавленность, тревогу, страхи (в основном касающиеся здоровья ребенка, опасения не справиться с уходом), нарушения сна, усталость, что согласуется с большинством работ [11, 16]. Тревожные переживания и нарушения сна бы-

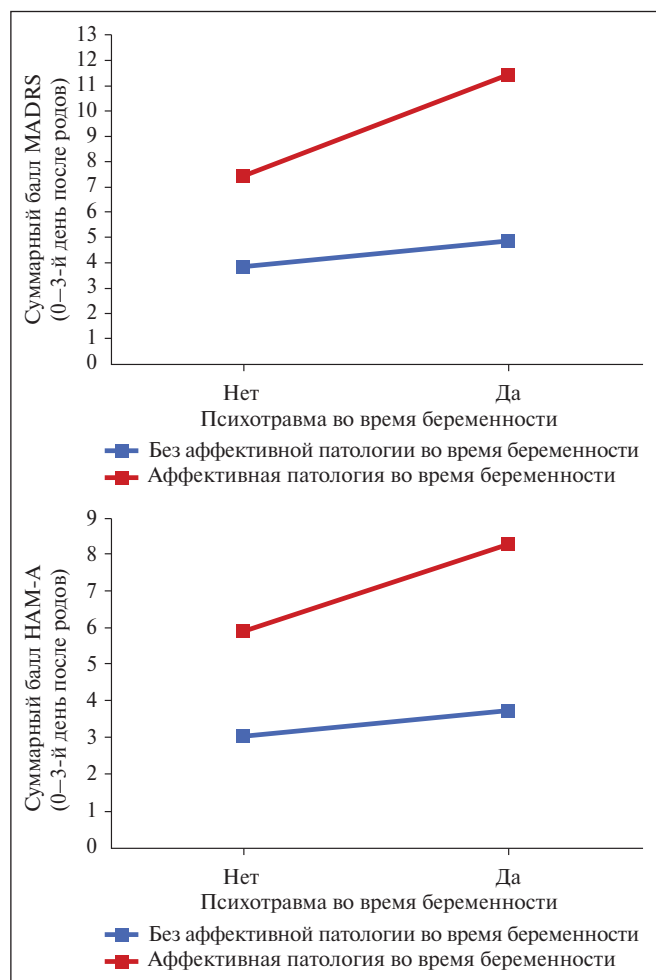


Рис. 1. Влияние факторов, вносящих наибольший вклад в выраженность депрессивной и тревожной симптоматики у женщин послеродового периода (обобщенная линейная модель)

Fig. 1. Associations of risk factors with greatest contribution to the severity of depressive and anxiety symptoms in postpartum women (generalized linear model)

ли характерны также и для родильниц без депрессии, однако сравнение их выраженности при психометрической оценке с группой женщин с депрессией достигало статистически значимой разницы, отражая, таким образом, психопатологическую структуру депрессивного синдрома, а не повышенной тревожности, связанной с послеродовыми переживаниями.

При сравнительном анализе женщин с депрессией и без аффективной патологии не было выявлено различий по основным социодемографическим характеристикам: возрасту, семейному положению, уровню образования и трудовой занятости. Не найдено влияния на риск развития послеродовой депрессии такого фактора, как психопатологически отягощенная наследственность, прогностическая способность которой была определена в ряде работ [13].

Среди психосоциальных факторов к предикторам развития послеродовой депрессии относят следующие: тяжелое финансовое положение, отсутствие трудовой занятости, недостаточную поддержку со стороны семьи, психологический стресс у женщин во время беременности, нежеланную беременность или пол ребенка, супружескую дисгармонию, моральное и физическое насилие со стороны партнера и психологические внутренние конфликты женщины, не готовой к принятию новой роли матери [3, 17, 18]. В настоящем исследовании получены данные о влиянии таких факторов риска, как нежеланная беременность и психотравмирующие ситуации во время беременности. Не было получено различий между группами при сравнении других психосоциальных факторов, однако стоит принять во внимание, что в исследуемой выборке только одна женщина сообщила о факте насилия со стороны супруга и лишь малый процент подтверждал наличие супружеской дисгармонии или внутренней неготовности к роли матери.

По данным ряда исследований, возникновение аффективных расстройств в послеродовом периоде связано с акушерско-гинекологическими факторами риска: метод родоразрешения, первые роды, характер менструации, тяжесть предменструального синдрома, аборт и выкидыши в анамнезе [1, 19, 20]. В нашей работе выявлено, что риск развития послеродовой депрессии достоверно повышает патология текущей беременности или родов. Значимые различия получены для метода родоразрешения — в группе с послеродовой депрессией чаще применялось кесарево сечение. Другими значимыми факторами риска развития послеродовой депрессии являлись перинатальный статус ребенка и вид вскармливания. При неудовлетворительной (<7 баллов) оценке по шкале Апгар депрессия в послеродовом периоде развивалась значимо чаще. У женщин, кормивших грудью, аффективные расстройства в послеродовом периоде развивались достоверно реже, чем у женщин, отказавшихся от грудного вскармливания или же не имеющих возможности кормить грудью.

В нашем исследовании отмечена только тенденция к повышению частоты депрессии у женщин, продолжавших курить во время беременности. Похожие данные были получены в исследовании S. Salimi и соавт. [21]: у женщин, ко-

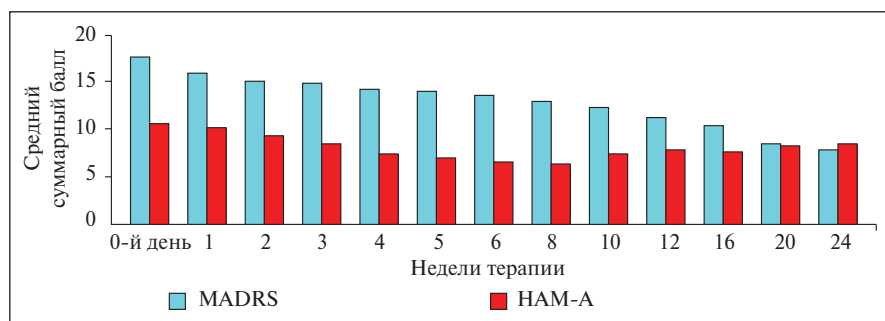


Рис. 2. Динамика редукции тяжести депрессии и тревоги на фоне терапии в группе с послеродовой депрессией

Fig. 2. Reduction in depression and anxiety symptoms severity during treatment in the postpartum depression group

торые продолжали курить в течение последних 3 мес беременности и в послеродовом периоде, чаще развивались аффективные симптомы, по сравнению с женщинами, которые бросили курить до беременности.

Одним из наиболее доказанных факторов риска развития послеродовой депрессии является аффективная симптоматика, наблюдаемая до или в течение беременности [12]. В нашем исследовании показано, что наиболее значимым предиктором послеродовой депрессии являются эпизоды сниженного настроения или тревоги, наблюдаемые во время беременности. При наличии этого фактора в послеродовом периоде повышалась выраженность депрессивных и тревожных переживаний; при этом значимый вклад вносил фактор перенесенной во время беременности психотравмы.

Вопрос терапии послеродовой депрессии остается одной из наиболее сложных клинических проблем вследствие недоказанности безопасности применения большинства лекарственных средств у кормящих матерей. В нашем исследовании показана высокая эффективность психотерапии — все женщины достигли ремиссии к 5-му месяцу наблюдения. В значительной степени это объяснялось ранним выявлением депрессии и быстрым подбором методов коррекции, что предотвращало дальнейшее усугубление аффективной симптоматики, обеспечивало сохранение комплаентности и поддержание терапевтического альянса.

Заключение. По результатам исследования, распространенность депрессивных расстройств, развивающихся в течение 6 нед после родов, составила 11,3%, большая часть из которых (94,2%) были легкими. В клинической картине послеродовой депрессии преобладала тревожно-депрессивная симптоматика. Наряду с гипотимией, тревогой, нарушениями сна и утомляемостью для многих женщин с послеродовой депрессией были характерны навязчивые опасения и страхи, касающиеся здоровья ребенка. Выявлены следующие факторы риска развития депрессии в послеродовом периоде: эпизоды сниженного настроения и тревоги до и во время текущей беременности, психотравмирующие ситуации во время беременности, нежелательная беременность, патология текущей беременности и родов, родоразрешение методом кесарева сечения, перинатальный статус ребенка, отсутствие грудного вскармливания. Психотерапевтические методы коррекции депрессивных расстройств послеродового периода показали высокую эффективность. Психотера-

котерапия применялась только у 17,6% женщин, короткими (до 2 нед) курсами для коррекции нарушений сна и тревоги.

Своевременное выявление депрессий, развивающихся в послеродовом периоде, позволяет провести их адекватное лечение с высокой эффективностью, обеспечивает психическое и физическое благополучие не только матери, но и ребенка.

Ограничения. Из этических соображений в задачи работы не входило плацебоконтролируемое исследование эффективности терапии, сравнение различных ее видов. Вопрос применения психофармакотерапии решался каждый раз индивидуально, в соответствии с принципами обеспечения блага и непричинения вреда.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klainin P, Arthur DG. Postpartum depression in Asian cultures: a literature review. *Int J Nurs Stud*. 2009 Oct;46(10):1355-73. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.02.012. Epub 2009 Mar 26.
2. Howard LM, Molyneux E, Dennis CL, et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet (London)*. 2014 Nov 15;384(9956):1775-88. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61276-9. Epub 2014 Nov 14.
3. Di Florio A, Putnam K, Altemus M, et al. The impact of education, country, race and ethnicity on the self-report of postpartum depression using the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Psychol Med*. 2017 Apr;47(5):787-99. doi: 10.1017/S0033291716002087. Epub 2016 Nov 21.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 2013. American Psychiatric Association. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
5. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet (London)*. 2014;384(9956):1800-19. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61277-0
6. Vigod SN, Stewart DE. Postpartum Depression. *N Engl J Med*. 2017;376(9):895. doi: 10.1056/nejmcpl607649
7. Rasmussen MH, Strøm M, Wohlfahrt J, et al. Risk, treatment duration, and recurrence risk of postpartum affective disorder in women with no prior psychiatric history: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002392. doi: 10.1371/journal.pmed.1002392
8. Richard A, Pinoit J-M, Perriot G, et al. Depressuon du post-partum et risque suicidaire a propos d'un cas Clinique. *Res Fr Psychiatr Psych Med*. 2010;14 (114):18-22.
9. Thorsteinsson EB, Loi NM, Moulynox AL. Mental health literacy of depression and postnatal depression: a community sample. *Open J Depres*. 2014;3(03):101. doi: 10.4236/ojd.2014.33014
10. Филоненко АВ. Последствия влияния послеродовой депрессии родильницы на психосоматические показатели здоровья младенца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;4(1):37-43. [Filonenko AV. Consequences of the influence of postpartum depression in postpartum women on psychosomatic indicators of infant health. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;4(1):37-43 (In Russ.)].
11. Chaudron LH. Postpartum depression: what pediatricians need to know. *Pediatr Rev*. 2003;24(5):154-61. doi: 10.1542/pir.24-5-154
12. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Ann Rev Med*. 2019;70:183-96. doi: 10.1146/annurev-med-041217-011106
13. Couto TC, Brancaglion MY, Alvim-Soares A, et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):103-11. doi: 10.5498/wjp.v5.i1.103
14. Vieira ES, Caldeira NT, Eugenio DS, et al. Breastfeeding self-efficacy and postpartum depression: a cohort study. *Revistalatio-Americana de Enfermagem*. 2018;26:e3035. doi: 10.1590/1518-8345.2110.3035
15. Miniati M, Callari A, Calugi S, et al. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review. *Arch Wom Mental Health*. 2014;17(4):257-68. doi: 10.2147/prbm.s120584
16. Norhayati MN, Hazlina NH, Asrenee AR, Emilin WM. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord*. 2015;175:34-52. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.041
17. Gauthreaux C, Negron J, Castellanos D, et al. The association between pregnancy intendedness and experiencing symptoms of postpartum depression among new mothers in the United States, 2009 to 2011: A secondary analysis of PRAMS data. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5851. doi: 10.1097/md.00000000000005851
18. Mayberry LJ, Horowitz JA, Declercq E. Depression symptom prevalence and demographic risk factors among U.S. women during the first 2 years postpartum. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs*. 2007;36(6):542-9. doi: 10.1111/j.1552-6909.2007.00191.x
19. Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T, et al. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Arch Wom Mental Health*. 2013;16(3):219-25. doi: 10.1007/s00737-012-0323-x
20. Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):147-57. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014
21. Salimi S, Terplan M, Cheng D, Chisolm MS. The Relationship Between Postpartum Depression and Perinatal Cigarette Smoking: An Analysis of PRAMS Data. *J Subst Abuse Treat*. 2015;56:34-8. doi: 10.1016/j.jsat.2015.03.004

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/13.07.2021/15.07.2021

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.

Макарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-3926-480X>

Тихонова Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6071-2796>

Авдеева Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5109-1438>

Игнатко И.В. <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>

Кинкулькина М.А. <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса)

Ковальчук Н.А., Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р.

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, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Потребности пациентов, паттерны приема препаратов и приверженность терапии являются основными проблемами, возникающими при ведении пациентов с мигренью.

Цель исследования — определение потребностей пациентов с мигренью в лекарственной терапии, паттернов использования лекарственных средств и факторов приверженности специфическому лечению.

Пациенты и методы. В период с 22.01.2020 г. по 22.02.2020 г. проведен онлайн-опрос среди пользователей сети Интернет посредством социальных сетей (Instagram, Facebook, ВКонтакте). Отбор участников исследования производился на основании наличия головной боли в анамнезе и прохождения скринингового теста ID Migraine. В опросе приняли участие 1598 человек (93,8% женщин и 6,2% мужчин), преимущественно в возрасте от 18 до 39 лет.

Результаты и обсуждение. Из 1598 обследованных 1490 испытывали головную боль, 937 участников опроса отметили у себя симптомы мигрени, диагноз мигрени установлен у 542 (58,4%) пациентов. Для купирования головной боли лекарственные препараты использовали 899 (96%) пациентов, из них 59% подбирали препарат самостоятельно. Профилактическую терапию мигрени получали 125 (13%) пациентов, из них только 47 (37,6%) соблюдали назначенное лечение. Установлена статистически значимая связь ($p=0,019$) между степенью приверженности терапии и количеством дней с мигренью.

Заключение. Выявлен низкий уровень обращаемости пациентов с головной болью к врачам. Более половины подбирали препарат для купирования головной боли самостоятельно, и только треть пациентов соблюдали назначенное профилактическое лечение.

Ключевые слова: мигрень; профилактическая терапия мигрени; приверженность терапии.

Контакты: Надежда Александровна Ковальчук; kovalchuk.n.a@gmail.com

Для ссылки: Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):81–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87

Medication adherence in migraine patients (data of an online survey)

Kovalchuk N.A., Kiryanova E.A., Tabeeva G.R.

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

Patient needs, drug intake patterns, and adherence to therapy are significant challenges in the management of migraine patients.

Objective: to identify drug treatment needs, drug use patterns and adherence factors in migraine patients.

Patients and methods. An online survey was conducted among Internet users through social networks (Instagram, Facebook, V Kontakte) from 01/22/2020 to 02/22/2020. The selection of respondents was based on an anamnesis of headaches and passing the ID Migraine screener. One thousand five hundred ninety-eight individuals (93.8% women and 6.2% men) aged 18–39 years participated in the survey.

Results and discussion. Among 1598 participants, 1490 experienced any headache, 937 respondents noted migraine symptoms, and 542 (58.4%) had a migraine diagnosis. 899 (96%) of responders used medications to relieve headaches, and in 59% of them drugs were self-prescribed. 125 (13%) patients received prophylactic therapy for migraine, of which only 47 (37.6%) complied with the prescribed treatment. We found a significant ($p=0.019$) association between the degree of adherence to therapy and the number of days with migraine.

Conclusion. The study revealed a low referral rate in patients with headaches. In addition, more than half self-prescribed the drug for headache relief, and only a third of patients complied with the prescribed prophylactic treatment.

Keywords: migraine; migraine preventive therapy; medication adherence.

Contact: Nadezhda Aleksandrovna Kovalchuk; kovalchuk.n.a@gmail.com

For reference: Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):81–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87

Мигрень является распространенной формой первичной головной боли с высоким уровнем дезадаптации пациентов [1]. Несмотря на значительные достижения в лечении мигрени, уровень медицинской помощи этим пациентам остается неудовлетворительным. Основными барьерами на пути оптимального ведения пациентов являются низкий уровень обращаемости за медицинской помощью, низкий уровень ее диагностики в клинической практике, а также недостаточное использование стратегий профилактической терапии [2, 3]. Исходя из данных эпидемиологических исследований, в целом профилактическая терапия должна быть назначена примерно 40% обратившихся к врачу пациентов с мигренью, тогда как в реальной клинической практике она применяется только в 13% случаев [3]. Но одним из существенных препятствий к эффективному лечению больных является низкий уровень приверженности пациентов профилактическому лечению [4, 5]. В целом среди лиц, страдающих мигренозной головной болью, наблюдается низкая осведомленность о своем заболевании, что приводит к неадекватному купированию приступов, частому бесконтрольному приему обезболивающих препаратов и, соответственно, учащению приступов и хронификации заболевания [4]. При этом причины и факторы, способствующие низкой приверженности пациентов, остаются недостаточно изученными.

Эпидемиологические исследования позволяют получить информацию о распространенности заболевания, провести оценку бремени болезни, стоимости и потребности в услугах здравоохранения в обществе, однако проведение данного типа исследований требует ресурсов и времени. Поскольку при постановке диагноза и определении формы первичной головной боли можно ограничиться данными анамнеза и не применять дополнительные инструментальные методы исследования, использо-

вание методов онлайн-технологий в изучении головной боли позволяет уменьшить ресурсозатратность проведения масштабных исследований. В странах Европы и в США приверженность пациентов лечению можно отследить посредством слаженной автоматизированной системы здравоохранения, контроля оборота рецептурных препаратов [6]. В России контроль за соблюдением назначений и оборотом специализированных препаратов для купирования мигрени ограничен, в связи с этим одним из наиболее перспективных направлений является использование сервисов онлайн-опросов. Данный подход является наиболее доступным способом получения информации о распространенности заболевания в популяции, паттернах потребления препаратов для купирования головной боли и использования стратегий профилактической терапии.

Целью данного исследования является определение потребностей пациентов с мигренью в лекарственной терапии, паттернов использования лекарственных средств и факторов приверженности специфическому лечению.

Пациенты и методы. Исследование выполнялось с использованием автоматизированной анкеты на базе программы для администрирования опросов Google Forms, входящей в состав бесплатного веб-пакета редакторов документов Google. Опрос был распространен среди пользователей сети Интернет посредством социальных сетей (Instagram, Facebook, ВКонтакте) в период с 22.01.2020 г. по 22.02.2020 г. По дизайну исследование представляет собой трехэтапный опрос респондентов с целью выяснения анамнеза головной боли, определения соответствия цефалгического синдрома критериям мигрени (тест ID MIGRAINE [7]), разделения мигрени на эпизодическую и хроническую и выявления пациентов, имеющих в анамнезе профилактическую терапию мигрени (рис. 1). Также в опрос были включены вопросы о препаратах для купирования мигрени, методах подбора препарата, информированности о профилактической терапии мигрени, опыте приема и приверженности профилактической терапии и факторах, препятствующих соблюдению назначенной терапии. Оценка приверженности профилактической терапии была проведена с использованием Валидизированной шкалы Мориски–Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 [8]). Тест включает четыре вопроса, с помощью которых можно определить, внимательно ли пациент относится к приему препарата, забывает ли он принимать препарат, пропускает ли прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ. Каждый отрицательный ответ оценивается в один балл. Пациенты, набравшие четыре балла, считаются приверженными терапии, три балла —

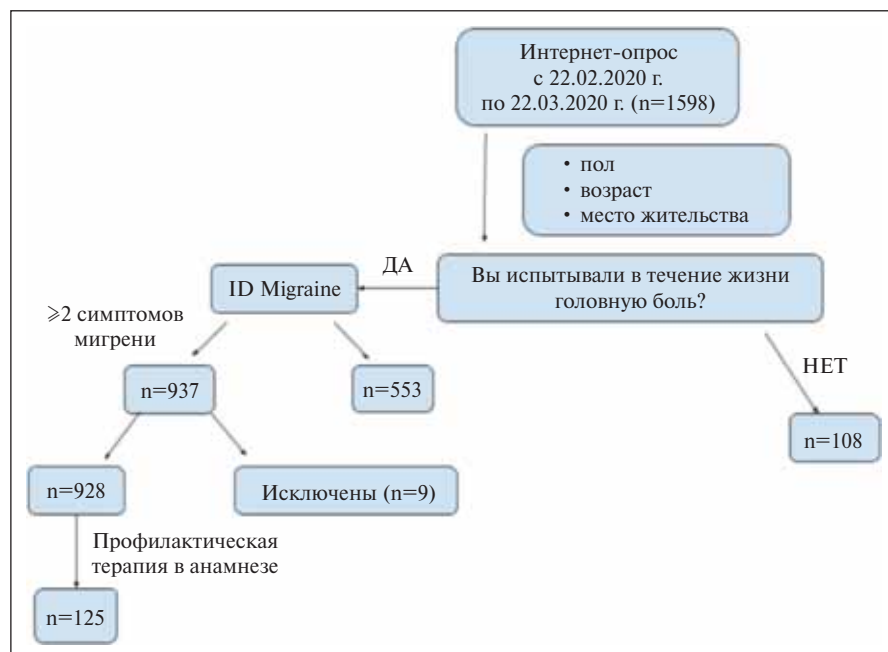


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

недостаточно приверженными, один-два балла — не приверженными.

В опросе приняли участие 1598 респондентов, из них 93,8% женщин и 6,2% мужчин. Возрастную группу 14–17 лет составили 9 человек (0,5%), 18–29 лет — 538 (35,5%), наиболее представительной была группа 30–39 лет — 740 (46,4%) пациентов, 40–49 лет — 201 (12,6%), 50–59 лет — 66 (4,2%), ≥60 лет — 14 (0,8%). При сравнении возраста в зависимости от половой принадлежности не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,056$). Большинство респондентов — 1359 (85%) — имели высшее образование, 144 (9%) указали среднее профессиональное образование, наиболее малочисленные группы представлены учащимися — 62 (3,9%) и респондентами с общим уровнем образования — 33 (2,1%). Большая часть респондентов — 1480 (92,6%) — проживают в городе.

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма.

Результаты. Положительно на вопрос о наличии головной боли в течение жизни ответили 1490 (94%) респондентов, 108 (6%) не испытывали головной боли. Среди участников опроса, ответивших утвердительно на вопрос о наличии головной боли, скрининговый тест ID Migraine (наличие двух и более симптомов мигрени) выявил 937 пациентов, из числа которых исключены 9 пациентов на основании несоответствия симптомов мигрени при анализе последующих ответов.

Анализ диагнозов у отобранных после корректировки по тесту ID Migraine выявил, что у 542 (58,4%) пациентов установлен диагноз G43.0 «Мигрень»; 15 (1,6%) пациентов указали диагноз «Вегетососудистая дистония», в 28 случаях (3%) указан диагноз «Головная боль напряжения», остальные 343 респондента (37%) не обращались к врачу (рис. 2).

Анализ частоты головной боли показал, что наиболее часто пациенты отмечали 5 дней с любой головной болью в месяц в диапазоне от 5–10 (Me — 5 [5; 10] дней) и 3 дня мигрени (Me — 3 [3; 9] дней). Интенсивность приступов головной боли описана пациентами на 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с максимальной интенсивностью 10 баллов и минимальной интенсивностью 4 балла (Me — 8 [6; 8] баллов по ВАШ).

Во время головной боли 899 (96%) пациентов принимали обезболивающий препарат. Анализ способа выбора препарата показал, что 59% больных подобрали препарат самостоятельно, в 26,5% случаев препарат для купирования головной боли назначен врачом, 8,5% респондентов принимали препарат по совету знакомых и 6% лекарственное средство порекомендовал фармацевт (табл. 1).

При детальном анализе групп препаратов и способов их выбора выявлено, что самостоятельный подбор препаратов характерен для всех классов препаратов. Наиболее часто использовались простые анальгетики ($n=718$): препараты ибупрофена (79,5%), парацетамола (12,5%); доля препаратов напроксена, ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия и препаратов диклофенака составила по 2% на каждую группу. Использование препаратов триптанового ряда отметили 314 (35%) пациентов, наиболее часто указана группа препаратов суматриптана — 281 (89,4%). Доля препаратов золмитриптана и элетриптана составила 4,2% ($n=13$) и 6,4% ($n=20$) соответственно.

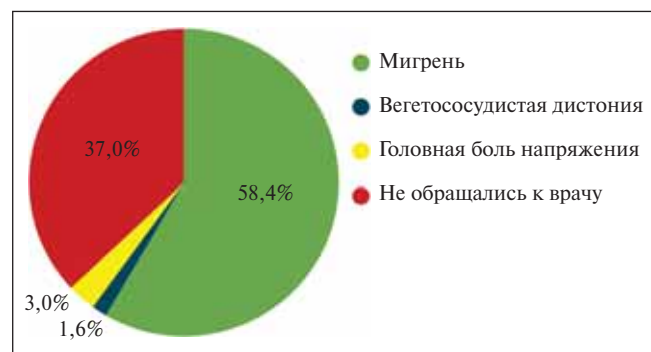


Рис. 2. Нозографический анализ среди пациентов с головной болью

Fig. 2. Nosographic analysis among patients with headaches

Таблица 1.

Способ выбора препарата для купирования мигрени в зависимости от лекарственной группы (доля пациентов, %)

Table 1.

Drug choice method for g migraine relief, depending on the drug group (proportion of patients, %)

Группа препаратов	Метод выбора препарата			
	назначения врача	рекомендация фармацевта	совет знакомых	самостоятельный подбор
Триптаны ($n=314$)	35	8	10	47
Простые анальгетики ($n=718$)	37	8	4	53
Комбинированные анальгетики ($n=217$)	31	10	0	59

При этом лишь 26,5% пациентов использовали препараты по назначению врача. Анализ приверженности терапии с целью купирования приступа мигрени показал, что следование назначениям врача было соблюдено только в 30% случаев.

На вопрос об информированности о профилактическом лечении мигрени и о наличии такового в анамнезе 205 (22%) опрошенных ответили, что знали о существовании такого вида лечения мигрени, из них 125 (13%) назначалось профилактическое лечение мигрени.

Группа пациентов, которым ранее проводилось профилактическое лечение мигрени, по социодемографическим показателям сопоставима с изначальной группой пациентов с головной болью (табл. 2).

Анализ назначаемой профилактической терапии показал, что в 59,3% случаев выбор терапии осуществлялся в соответствии с существующими рекомендациями [9, 10], в остальных случаях для терапии использовались не рекомендованные группы препаратов.

Чаще всего из рекомендованных групп для профилактической терапии назначались антидепрессанты (39,2%), антиконвульсанты были рекомендованы в 16,3% случаев, менее 10% принимали бета-блокаторы и кандесартаны (табл. 3).

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с головной болью, в том числе получавших профилактическую терапию, n (%)

Table 2. Demographic characteristics of patients with headache, including those who received prophylactic therapy, n (%)

Показатель	Пациенты с головной болью (n=1490)	Пациенты с профилактическим лечением (n=125)
Пол:		
мужчины	82 (5,5)	9 (7,2)
женщины	1409 (94,5)	116 (92,8)
Возраст, годы:		
14–17	9 (0,6)	2 (1,6)
18–29	533 (35,7)	32 (25,6)
30–39	695 (6,6)	58 (46,4)
40–49	184 (2,3)	25 (20,0)
50–59	60 (4,0)	7 (5,6)
≥60	10 (0,7)	1 (0,8)

Таблица 3. Число пациентов, принимающих препараты профилактической терапии различных групп

Table 3. Number of patients receiving preventive therapy drugs of various groups

Показатель	Число пациентов, n (%)
Бета-блокаторы	12 (9,6)
Антиконвульсанты	20 (16,3)
Антидепрессанты	49 (39,2)
Кандесартан	7 (5,6)

При оценке приверженности профилактической терапии выявлено, что 39,2% пациентов не соблюдали назначения врачей, 23,2% получали профилактическую терапию, однако нарушали режим приема препарата (в том числе пропуски приема препарата, несоблюдение длительности курса), 37,6% пациентов полностью соблюдали предписанное лечение (табл. 4). Анализ причин несоблюдения терапии показал, что чаще всего – 55 (44%) – пациенты невнимательно относились ко времени приема препарата, 54 (43,2%) – забывали принимать препарат, в 88 случаях (31%) пациенты не принимали препарат, если чувствовали себя хорошо, и в 35 (28%) – пропускали прием препаратов, если после предыдущего приема чувствовали себя плохо.

При сравнении препаратов (амитриптилин, анаприлин, атенолол, беталок зок, вальпроевая кислота, венлафаксин, кандесартан, метопролол, пропранолол и топирамат) в зависимости от определения приверженности терапии по Шкале Мориски–Грина достоверных различий не получено ($p=0,323$, $p=0,127$, $p=0,698$, $p=0,521$, $p=0,464$, $p=0,303$, $p=0,054$, $p=0,143$, $p=1,0$, $p=0,469$ соответственно).

При сопоставлении уровня приверженности по Шкале Мориски–Грина в зависимости от пола (табл. 5), возраста (табл. 6), уровня образования (табл. 7) значимых различий выявить не удалось ($p=0,232$, $p=0,941$, $p=0,98$ соответственно).

С целью выявления факторов, влияющих на приверженность профилактической терапии, был проведен

Таблица 4. Оценка приверженности профилактической терапии по Шкале Мориски–Грина

Table 4. Assessment of adherence to preventive therapy according to the Morisky–Green scale

Степень приверженности	Число пациентов, n (%)
Не привержены	49 (39,2)
Недостаточно привержены	29 (23,2)
Привержены	47 (37,6)

Таблица 5. Анализ уровня приверженности терапии по Шкале Мориски–Грина в зависимости от пола, n (%)

Table 5. Analysis of adherence to therapy according to the Morisky–Green scale depending on gender, n (%)

Пол	Баллы по шкале Мориски–Грина			p
	1–2	3	4	
Мужчины (n=9)	5 (55,56)	3 (33,33)	1 (11,11)	0,225
Женщины (n=116)	44 (37,93)	26 (22,41)	46 (39,66)	

Примечание. Баллы по Шкале Мориски–Грина: 1–2 – не привержены профилактической терапии, 3 – недостаточно привержены, 4 – привержены (в табл. 5–7).

анализ связи количества дней с головной болью и интенсивности головной боли с уровнем приверженности пациентов. Не выявлено статистически значимых различий между количеством дней с любой головной болью ($p=0,092$), интенсивностью головной боли ($p=0,705$), однако на лучшую степень приверженности влияет количество дней с мигренозной головной болью ($p=0,019$; табл. 8).

Среди пациентов, которым назначалась профилактическая терапия, 63 (50%) заканчивали курс лечения с положительным эффектом; 31 (24,8%) прекращали лечение из-за появления побочных эффектов; три пациента (2,4%) остановили курс лечения из-за отсутствия эффекта от приема препаратов, а 13 (10%) — не начинали лечение. Принимали профилактическую терапию на момент опроса 15 (12%) пациентов.

Обсуждение. По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность терапии — это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов (дозы и схема лечения), диету и/или изменение образа жизни [11]. Прием неадекватных доз рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме препаратов представляют собой различные формы нарушения приверженности. Соблюдение всех ключевых рекомендаций может обеспечить адекватный результат лечения, а высокая приверженность лечению значимо позитивно влияет на положительные исходы лечения пациентов, имеющих хронические заболевания [12].

В лечении мигрени факторы приверженности фармакотерапии (купирование специфическими противомигренозными препаратами и профилактическая терапия в соответствии с рекомендациями) являются неотъемлемой частью ведения пациентов. В нашем исследовании среди респондентов 63% консультированы врачами. Несмотря на это, большинство (73,5%) подбирали препарат для купирования головной боли самостоятельно, по совету знакомых или рекомендациям фармацевта. Специфические препараты для купирования мигрени использовал каждый третий пациент, из них в половине (47%) случаев подбор препаратов триптанов осуществлялся самостоятельно. Подобная практика распространена повсеместно: по данным исследования Nielsen [13], самолечением головной боли занимаются 48% респондентов и только 17% опрошенных посетили врача для получения назначений. Также обращает на себя внимание, что из отобранных респондентов, по данным скринингового теста ID Migraine, в нашем исследовании в 41,6% случаев клинический диагноз G43.0 «Мигрень» не установлен, что создает риски в отношении правильного подбора препаратов и ухудшения течения головной боли. Низкий уровень потребления специфических препаратов, выявленный в нашей работе, согласуется с данными ранее проведенных исследований [13] и является обоснованием низкой удовлетворенности пациентов.

Известно, что только половина пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены выполнению лечебных рекомендаций [14]. В клинической выборке

Таблица 6. Анализ уровня приверженности терапии по Шкале Мориски–Грина в зависимости возраста, n (%)

Table 6. Analysis of the adherence to therapy according to the Morisky–Green scale depending on age, n (%)

Возраст, годы	Баллы по Шкале Мориски–Грина			p
	1–2	3	4	
14–17 ($n=2$)	2 (100)	—	—	0,941
18–29 ($n=32$)	12 (37,5)	9 (28,12)	11 (34,38)	
30–39 ($n=58$)	22 (37,93)	12 (20,69)	24 (41,38)	
40–49 ($n=25$)	9 (36)	7 (28)	9 (36)	
50–59 ($n=7$)	3 (42,86)	1 (14,29)	3 (42,86)	
60–65 ($n=1$)	1 (100)	—	—	

Таблица 7. Анализ уровня приверженности терапии по Шкале Мориски–Грина в зависимости от уровня образования, n (%)

Table 7. Analysis of the adherence to therapy according to the Morisky–Green scale depending on educational level, n (%)

Уровень образования	Баллы по Шкале Мориски–Грина			p
	1–2	3	4	
Общее среднее ($n=2$)	1 (50)	—	1 (50)	0,98
Среднее специальное ($n=16$)	6 (37,5)	3 (18,75)	7 (43,75)	
Высшее ($n=106$)	41 (38,68)	26 (24,53)	39 (36,79)	
Учащийся/учащаяся ($n=1$)	1 (100)	—	—	

Таблица 8. Уровень приверженности терапии по Шкале Мориски–Грина в зависимости от количества дней с головной болью

Table 8. Adherence to therapy according to the Morisky–Green scale depending on number of days with headache

Степень приверженности по шкале Мориски–Грина	Количество дней с любой головной болью в месяц, Ме [25-й; 75-й перцентили]	p	Количество дней с мигренью в месяц, Ме [25-й; 75-й перцентили]	p
Не привержены	2 [1; 3]	0,092	3 [2; 5]	0,019*
Недостаточно привержены	3 [2; 4]		4 [4; 6]	
Привержены	3 [2; 4]		5 [4; 10]	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

приверженность специфической симптоматической терапии составляет 41%, а профилактической терапии — только 26–29% (в течение 6 мес терапии) и 17–20% (в течение 12 мес терапии) [15, 16]. По полученным нами данным, приверженность профилактической терапии составляет 37,6%. Данные о приверженности в популяции ограничены. Так, по результатам I. Auzenberg и соавт. [17, 18], 22,9% пациентов с мигренью использовали простые анальгетики, 40,6% — комбинированные анальгетики, 0,5% — триптаны. Только три пациента с мигренью из исследуемой выборки (0,7%) получали профилактическое лечение. Специальных исследований на предмет соблюдения врачебных назначений в российской популяции не проводилось.

Таким образом, проведенный интернет-опрос позволил выявить большую долю пациентов с мигренью, которые занимаются самолечением, не обращаясь за консультацией, а также низкую частоту употребления специфической антимигренозной терапии, что приводит к низкой удовлетворенности лечением.

Низкая осведомленность о значении и преимуществах профилактической терапии и высокий уровень потребле-

ния неспецифических средств для купирования головной боли, возможно, обуславливают тот факт, что в Российской Федерации выявляется максимальная распространенность ежедневной головной боли [17–19], что существенно выше, чем в других странах [5].

Заключение. Преимущество данного исследования в том, что анкетирование позволяет привлечь к исследованию значительное количество пациентов. Анонимность анкетирования обеспечивает получение более правдивых и открытых ответов. При проведении опросов население неодинаково участвует в исследовании: зачастую происходит охват в группе имеющих патологию или, напротив, здоровых респондентов, более озабоченных своим здоровьем, что не позволяет говорить о репрезентативности выборки. Однако наличие нескольких этапов отбора в нашем исследовании выделило наиболее показательную группу с головной болью. Учитывая возможность накопления большого объема информации, основанной на открытых анонимных ответах респондентов, данный вариант получения данных является перспективным направлением для дальнейших исследований потребностей пациентов в отношении симптоматической и профилактической терапии мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459–80. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14.
2. Lipton RB, Serrano D, Holland S, et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: Effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013 Jan;53(1):81–92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02265.x. Epub 2012 Oct 18.
3. Peh KQE, Kwan YH, Goh H, et al. An Adaptable Framework for Factors Contributing to Medication Adherence: Results from a Systematic Review of 102 Conceptual Frameworks. *J Gen Intern Med*. 2021 Mar 3. doi: 10.1007/s11606-021-06648-1. Epub ahead of print.
4. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013 Apr;53(4):644–55. doi: 10.1111/head.12055. Epub 2013 Mar 4.
5. Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016 May;56(5):821–34. doi: 10.1111/head.12774. Epub 2016 May 3.
6. Krause SJ, Tepper SJ, Hu HX, Bigal ME. Adherence to Acute Migraine Medication: What Does It Mean, Why Does It Matter? *Headache*. 2010 Jan;50(1):117–29. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01535.x. Epub 2009 Oct 8.
7. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al; ID Migraine validation study. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):375–82. doi: 10.1212/01.wnl.0000078940.53438.83
8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
9. Табеева ГР. Лечение приступа мигрени: пути оптимизации терапевтических подходов. *Нервные болезни*. 2015;(3):2–8. [Tabeeva GR. Treatment of a migraine attack: ways to optimize therapeutic approaches. *Nervnyye bolezni*. 2015;(3):2–8 (In Russ.)].
10. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
11. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva; 2003 Available from: <http://www.who.int2>
12. Fernandez-Lazaro CI, Garcia-Gonzalez JM, Adams DP, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019 Sep 14;20(1):132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3
13. Россияне борются с недомоганиями: безрецептурный препарат или народная медицина вместо визита к врачу. Исследование Nielsen. Доступно по ссылке: www.acnielsen.ru [Rossiyane boryutsya s nedomoganiyami: bezretsepturnyy preparat ili narodnaya meditsina vmesto vizita k vrachu. Issledovaniye Nielsen (Russians are struggling with ailments: an over-the-counter drug or traditional medicine instead of a visit to the doctor. Nielsen Research)]. Available from: www.acnielsen.ru (In Russ.)].
14. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):15. doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55. Epub 2006 Jun 21.
15. Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1300–11. doi: 10.1111/head.12154. Epub 2013 Jul 23.
16. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. Nov-Dec 2012;52(10):1456–70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x. Epub 2012 Jul 25.

17. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):758-65. doi: 10.1111/ene.12380. Epub 2014 Feb 13.

18. Ayzenberg I, Katsarava Z, Mathalikov R, et al. The burden of headache in Russia: validation of the diagnostic questionnaire in a population-based sample. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):454-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03177.x. Epub 2010 Aug 16.

19. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.06.2021/21.07.2021/23.07.2021

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.

Ковальчук Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8437-7205>

Кириянова Е.А. <http://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

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

Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме

Боголепова А.Н.^{1,2}, Осинковская Н.А.², Коваленко Е.А.^{1,2}, Махнович Е.В.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Постковидный синдром может развиваться у всех пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания. Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна, но наиболее распространенными являются астенические нарушения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и когнитивные нарушения (КН).

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии астенических нарушений, ТДР и КН у больных, перенесших COVID-19, с применением Холитилина (холина альфосцерата) и комбинированного препарата Мексиг 6.

Пациенты и методы. В исследование было включено 100 пациентов в возрасте от 22 лет до 71 года, перенесших COVID-19 амбулаторно в среднем 5,4 мес назад. Критерием включения являлось наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, утомляемость и эмоциональные расстройства. Обследование включало исследование неврологического статуса, использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Батарея лобной дисфункции (FAB), Тест запоминания 10 слов, Субъективная шкала оценки астении (MFI-20), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Все пациенты были разделены на две группы. Пациентам с преобладанием ТДР (оценка тревоги/депрессии по HADS ≥ 8 баллов; $n=50$) назначался Мексиг 6 по 1 таблетке 3 раза в день. Пациентам с КН (общий балл по MoCA ≤ 25 ; $n=50$) назначался холина альфосцерат в режиме 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсула (400 мг) в обед. Общая продолжительность наблюдения составила 60 дней.

Результаты и обсуждение. Снижение когнитивных функций по данным MoCA было выявлено у 58% пациентов, при этом в 28% случаев обследуемые не отмечали наличие КН ранее. ТДР были выявлены у 51% больных, астенические нарушения — у 100% обследованных. На фоне терапии Мексиг 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении (с $62,42 \pm 7,18$ до $52,32 \pm 16,36$ балла; $p < 0,05$). Большинство больных отмечали значительное увеличение активности, снижение чувства усталости, повышение концентрации внимания, увеличение работоспособности, физического самочувствия. Отмечено снижение выраженности ТДР, которые полностью регрессировали (у 42% больных) или стали субклиническими (у 48%; $p < 0,001$). Статистически значимо уменьшилась когнитивная дисфункция по тестам MoCA (с $26,60 \pm 1,31$ до $27,28 \pm 1,39$ балла; $p < 0,05$) и FAB (с $16,98 \pm 1,06$ до $17,20 \pm 0,90$ балла; $p < 0,05$).

У пациентов с умеренными КН на фоне терапии холина альфосцератом общий балл по шкале MoCA увеличился с $23,50 \pm 0,99$ до $26,36 \pm 1,34$ ($p < 0,001$), по FAB — с $16,02 \pm 0,91$ до $16,96 \pm 0,99$ ($p < 0,001$). Полный регресс КН отмечен у 74% больных ($p < 0,001$). У всех пациентов уменьшались ТДР ($p < 0,001$), снижалась выраженность астенических проявлений (общий балл по MFI-20 снизился с $42,28 \pm 10,73$ до $35,60 \pm 8,10$; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания, часто возникают астенические нарушения, ТДР и КН, препаратами выбора для терапии которых могут быть Мексиг 6 и Холитилин.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; когнитивные нарушения; депрессия; тревога; Мексиг 6; Холитилин.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для цитирования: Боголепова АН, Осинковская НА, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):88–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93

Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches

Bogolepova A.N.^{1,2}, Osinovskaya N.A.², Kovalenko E.A.^{1,2}, Makhnovich E.V.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

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

Post-COVID syndrome can develop in all patients who have had COVID-19, regardless of the disease severity. Clinical manifestations post-COVID syndrome vary greatly, but the most common symptoms include fatigue, anxiety and depression disorders (ADDs), and cognitive impairment (CI).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Cholytilin (choline alfoscerate) and the combined drug MexiB 6 in patients with post-COVID syndrome and fatigue, ADDs, and CI.

Patients and methods. The study included 100 patients aged 22 to 71 years who have had COVID-19 5.4 months ago. Inclusion criterion: cognitive complaints, fatigue, and emotional disturbances. The evaluation included neurological exam, Montreal Cognitive Assessment Scale

(MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), 10-words list task, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Study participants were divided into two groups. Patients who had ADDs (anxiety/depression level according to HADS ≥ 8 points; $n=50$) were prescribed with MexiB 6 (1 tablet three times per day). Patients with CI (mean MoCA score ≤ 25 points; $n=50$) were prescribed with Cholytilin (2 capsules (800 mg) in the morning and 1 capsule (400 mg) at lunchtime). The follow-up period was 60 days.

Results and discussion. According to MoCA scores, a decrease in cognition was observed in 58% of participants, while 28% did not notice CI earlier. ADDs were present in 51%, and fatigue — in 100% of patients. We observed a significant reduction in fatigue severity (from 62.42 ± 7.18 to 52.32 ± 16.36 points; $p < 0.05$) in patients prescribed with MexiB 6. The majority of patients noted a significant increase in physical activity, decreased fatigue, improvement of attention and physical well-being, and increased workplace efficiency. We also found a significant decrease in ADDs severity: ADDs either regressed completely (in 42% of participants) or became subclinical (in 48%; $p < 0.001$). CI severity also reduced according to mean MoCA (from 26.60 ± 1.31 to 27.28 ± 1.39 points; $p < 0.05$) and FAB (from 16.98 ± 1.06 to 17.20 ± 0.90 points; $p < 0.05$) scores. In a subgroup of patients with mild CI treated with Cholytilin mean MoCA (from 23.50 ± 0.99 to 26.36 ± 1.34 ; $p < 0.001$) and FAB (from 16.02 ± 0.91 to 16.96 ± 0.99 ; $p < 0.001$) scores significantly increased. Complete regression of CI was observed in 74% of participants ($p < 0.001$). We also found a decrease in ADDs ($p < 0.001$) and fatigue (mean MFI-20 scores decreased from 42.28 ± 10.73 to 35.60 ± 8.10 ; $p < 0.001$) severity in all study participants.

Conclusion. Patients who have had COVID-19, regardless of the disease severity, have a high prevalence of fatigue, ADDs and CI, and MexiB 6 and Cholytilin have a potential in their treatment.

Keywords: COVID-19; post-COVID syndrome; cognitive impairment; depression; anxiety; MexiB 6; Cholytilin.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN, Osinovskaya NA, Kovalenko EA, Makhnovich EV. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):88–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93

Постковидный синдром был впервые определен T. Greenhalgh и соавт. [1] как заболевание, связанное с COVID-19 и продолжающееся более 3 нед после появления его симптомов. Е.М. Amenta и соавт. [2], классифицируя проявления COVID-19, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции, органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления, и новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции. Заболеваемость постковидным синдромом в целом составляет 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [3]. Очень важна возможность развития постковидного синдрома у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением, что необходимо учитывать при ведении этих пациентов [4].

Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна. Усталость — наиболее распространенный симптом после COVID, частота которого среди госпитализированных пациентов составляет от 17,5 до 72%, а длительность в некоторых случаях превышает 7 мес после начала болезни [5]. До 40% больных, госпитализированных с COVID-19, в течение 2–4 мес после выписки отмечают снижение толерантности к физической нагрузке [6]. Также у больных с постковидным синдромом могут отмечаться эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия, выявляемые у 40% пациентов даже через 6 мес после COVID-19 [7]. Однако одним из крайне важных и инвалидизирующих симптомов постковидного синдрома является развитие когнитивного дефицита, частота которого, по данным некоторых исследований, достигает 80% [7].

Существует большое количество теорий, объясняющих патогенез развития постковидных нарушений. Безусловно, одну из ведущих ролей играет дыхательная недостаточность с развитием гипоксии. Повреждение эндотелия,

вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла также связаны с развитием постковидных нарушений [8]. Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и, таким образом, использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему (ЦНС). Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. Эти рецепторы высоко экспрессируются как в глиальных клетках, так и в нейронах, что делает ЦНС потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [9]. При этом экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большей потерей нейронов в областях CA1 и CA3, что может быть напрямую связано с КН [10].

SARS-CoV-2 вызывает значительный иммунный ответ вплоть до развития цитокинового шторма, которые оказывают как острое, так и отсроченное воздействие на ЦНС. Нейровоспалительные процессы способны вызывать изменения в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушения регуляции оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», активируя микроглию, влияя на нейропластичность и вызывая структурные и функциональные изменения в головном мозге. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины являются основой нарушения всех этих систем, становясь патогенетической основой развития когнитивных нарушений (КН) и аффективных расстройств [11].

Развитие гипоксического поражения, активация процессов оксидативного стресса, повреждение митохондрий делают актуальным использование препаратов с антиоксидантным влиянием. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является антигипоксантом прямого

энергизирующего действия, который способствует повышению резистентности ткани к гипоксии. В составе препарата Мексигон 6 ЭМГПС проявляет синергическое взаимодействие с пиридоксинами (витамин В₆) и магнием. Пиридоксин принимает участие в метаболизме ряда аминокислот, активирует метаболические процессы, особенно при гипоксии, участвует в синтезе нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина. Витамин В₆ является важным синергистом магния, повышающим его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Магний также играет важную роль в синтезе нейромедиаторов, оказывает вазодилатирующий эффект. Это позволяет препарату Мексигон 6 оказывать антиоксидантное, мембранопротекторное, антигипоксическое и ноотропное действие.

Нормальное осуществление когнитивных функций во многом связывают с функционированием холинергической нейротрансмиттерной системы, поражение которой может возникать в связи с недостаточностью ацетилхолина в постковидном периоде. Один из способов коррекции возникающих нарушений — применение препаратов, являющихся донаторами ацетилхолина. К таким препаратам относится холина альфосцерат (Холитилин). Применение холина альфосцерата увеличивает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, способствуя уменьшению КН [12]. Холина альфосцерат оказывает также нейропротективный эффект, восстанавливает гематоэнцефалический барьер и уменьшает микроциркуляторные изменения [13].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии астенических нарушений, тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и КН у больных, перенесших COVID-19, с применением холина альфосцерата (Холитилина) и комбинированного препарата Мексигон 6.

Пациенты и методы. В настоящее исследование было включено 100 пациентов (59% — мужчины, 41% — женщины), перенесших COVID-19, в возрасте от 22 лет до 71 года (средний возраст — 49,71±11,10 года). Достоверность COVID-19 была подтверждена сведениями медицинской документации о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составила от 1 до 13 мес (в среднем — 5,4 мес). У 11% больных была диагностирована пневмония той или иной степени тяжести. У 9 пациентов поражение легких соответствовало степени КТ1, у двух — КТ2. Все включенные в исследование больные перенесли инфекционное заболевание амбулаторно. **Критерием включения** являлось наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, утомляемость и эмоциональные расстройства.

Анализ анамнестических данных показал наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, отмечавшиеся до развития настоящего заболевания, у 33% обследованных. Среди сосудистых факторов риска наиболее распространенными были атеросклероз (32% больных), артериальная гипертензия (25%), ожирение (25%) и курение (54%).

Всем больным было проведено исследование неврологического статуса, которое не выявило наличия очаговой неврологической симптоматики. Оценка состояния нейропсихологического статуса проводилась с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Батарей лоб-

ной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), Теста запоминания 10 слов. Наличие астенического расстройства оценивалось по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). Состояние аффективной сферы исследовалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Дизайн исследования предусматривал три визита пациентов. Во время первого визита — до начала лечения — оценивали наличие когнитивных, астенических или аффективных расстройств, что определяло дальнейшую тактику терапии, назначалось лечение. Во время второго визита — через 2 нед от начала терапии — оценивали наличие нежелательных явлений. Во время третьего визита — через 2 мес от начала терапии — проводилась повторная оценка статуса пациентов по шкалам, а также возможных нежелательных явлений, связанных с терапией. Общая продолжительность наблюдения составила 60 дней.

Все пациенты были разделены на две группы.

Пациентам 1-й группы, с преобладанием ТДР (оценка тревоги/депрессии по HADS ≥8 баллов; n=50), назначали препарат Мексигон 6 по 1 таблетке 3 раза в день. Средний возраст пациентов, включенных в 1-ю группу, составил 45,54±11,09 года. Среди пациентов было 28 (56%) мужчин и 22 женщины (44%). До заболевания COVID-19 жалоб на наличие эмоциональных нарушений пациенты не отмечали. Давность перенесенного COVID-19 составила 3,8±2,5 мес.

Пациентам 2-й группы, с КН (общий балл по MoCA ≤25; n=50) назначался холина альфосцерат: 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсула (400 мг) в обед. Средний возраст пациентов, включенных во 2-ю группу, составил 53,86±9,52 года. Среди них был 31 мужчина (62%) и 19 (38%) женщин. О наличии нарушений со стороны когнитивных функций до заболевания COVID-19 сообщили 27 (54%) больных. Давность перенесенного COVID-19 составила 7,0±3,2 мес.

Частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска в группах была сопоставимой. Ранее ни у кого из пациентов нарушения когнитивных и аффективных функций диагностированы не были.

Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Статистически значимые различия определялись при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения, или p<0,05.

Результаты. При включении в исследование все пациенты предъявляли жалобы на нарушения когнитивных функций и/или эмоциональные нарушения, возникшие после перенесенного COVID-19. Анализ данных нейропсихологического тестирования показал, что снижение когнитивных функций, достигающее, по данным MoCA, степени умеренных КН (УКН), присутствовало у 58 пациентов, при этом в 28 случаях обследуемые не отмечали наличие КН ранее, т. е. данные расстройства появились *de novo* после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречающимися были нарушения внимания и памяти (отсроченного воспроизведения). При оценке по FAB умеренная лобная дисфункция была выявлена у 20 человек.

Тревожные нарушения были выявлены у 51 больного, при этом у 36 обследованных отмечена субклинически выраженная тревога, а у 15 — клинически значимая. Депрессивные расстройства отмечены у 17 больных, при этом у 14 обследованных отмечена субклинически выраженная депрессия, а у трех — клинически значимая. Во всех этих случаях наблюдалось сочетание депрессивной и тревожной симптоматики.

При оценке по шкале MFI-20 у 100% обследованных было выявлено наличие астенического синдрома. У подавляющего большинства больных (87%) отмечено сочетание общей астении, пониженной активности и физической астении.

После лечения препаратом МексiВ 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении (табл. 1), однако полного регресса астенических симптомов нами не наблюдалось. Общий балл по шкале MFI-20 <30 был достигнут только у 6 (12%) больных. Большинство больных отмечали значительное увеличение активности, снижение чувства усталости, повышение концентрации внимания, улучшение работоспособности, физического самочувствия.

На фоне терапии препаратом МексiВ 6 отмечено снижение выраженности ТДР. Через 2 мес терапии уровень тревоги нормализовался у 42% больных, стал субклиническим у 48%; клинически значимая тревога сохранилась у 10% пациентов ($\chi^2=23,31$; $p<0,001$; табл. 2).

Отмечалось статистически достоверное уменьшение когнитивной дисфункции, выявленной по тестам МоСА и FAB. Если до начала терапии у шести обследованных отмечалась умеренная лобная дисфункция по FAB, то после курса терапии — только у двух. По шкале МоСА УКН были диагностированы у восьми человек, после терапии — у четырех.

При оценке состояния пациентов, которым был назначен холина альфосцерат, была выявлена статистически достоверная положительная динамика по всем исследуемым параметрам (табл. 3).

Исходно по шкале МоСА когнитивная дисфункция была выявлена у 50 (100%) обследованных. После лечения только у 13 (26%) пациентов сохранились УКН (табл. 4). До начала терапии у 14 (28%) больных была диагностирована умеренная лобная дисфункция, которая у восьми пациентов регрессировала ($\chi^2=55,06$; $p<0,001$).

У всех пациентов отмечался регресс ТДР и астенических проявлений. Астения до лечения отмечалась у всех больных (100%). После курса терапии у всех больных наблюдалось снижение выраженности астенических проявлений, при этом в восьми случаях была достигнута нормализация показателей.

Обсуждение. Проведенное исследование показало высокую распространенность астенических нарушений, ТДР и КН у больных в постковидном периоде. Безусловно, в исследование включались пациенты, предъявлявшие соответствующие жалобы, что не позволяет судить об истинной распространенности этих нарушений после перенесенного COVID-19. С дру-

гой стороны, это были пациенты, перенесшие COVID-19 в относительно легкой форме, не потребовавшей стационарного лечения.

Поскольку в обследованной когорте давность перенесенной коронавирусной инфекции составила в среднем 5,4 мес, мы можем говорить об относительной стойкости постковидных нарушений. Это подтверждается данными других исследований. Французское проспективное исследование 478 госпитализированных пациентов с COVID-19 (средний возраст — 61 год), проведенное через 4 мес после выписки, показало, что 51% больных имели по крайней мере один отсроченный симптом, который не существовал до COVID-19, чаще всего это были усталость (31%) и КН (21%) [14]. В работе R. Mendez и соавт. [15] было показано наличие УКН у 58,7% пациентов и психических расстройств у 39,1% через 2 мес после перенесенного COVID-19. Ретроспективный анализ 165 пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести показал стойкость симптоматики примерно у 37% больных [16].

Таблица 1. Динамика симптомов на фоне терапии препаратом МексiВ 6 ($n=50$), $M\pm SD$

Table 1. Symptoms severity in MexiB 6 group at follow-up ($n=50$), $M\pm SD$

Тесты	До лечения	После лечения
МоСА, баллы	26,60 $\pm$ 1,31	27,28 $\pm$ 1,39*
FAB, баллы	16,98 $\pm$ 1,06	17,20 $\pm$ 0,90*
HADS, баллы: тревога депрессия	9,82 $\pm$ 1,72 6,46 $\pm$ 2,37	7,70 $\pm$ 2,18** 5,24 $\pm$ 2,85**
Тест запоминания 10 слов, количество слов: непосредственное воспроизведение отсроченное воспроизведение	5,30 $\pm$ 0,79 8,86 $\pm$ 0,97	5,58 $\pm$ 0,81 9,02 $\pm$ 0,91
MFI-20, баллы: общий балл общая астения пониженная активность снижение мотиваций физическая астения психическая астения	62,42 $\pm$ 7,18 16,76 $\pm$ 1,76 13,24 $\pm$ 2,98 8,2 $\pm$ 1,93 15,02 $\pm$ 2,72 9,2 $\pm$ 3,12	52,32 $\pm$ 16,36* 13,42 $\pm$ 5,02* 11,38 $\pm$ 3,95* 7,36 $\pm$ 2,02* 12,36 $\pm$ 4,55* 7,75 $\pm$ 3,73**

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$.

Таблица 2. Динамика тревожно-депрессивных симптомов на фоне терапии препаратом МексiВ 6 ($n=50$), n (%)

Table 2. Anxiety and depression severity in MexiB 6 group at follow-up ($n=50$), n (%)

Оценка по HADS	Тревога		Депрессия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норма	—	21 (42)	34 (68)	38 (76)
Субклинически выраженная	36 (72)	24 (48)	14 (28)	10 (20)
Клинически выраженная	14 (28)	5 (10)	2 (4)	2 (4)

Постковидный когнитивный дефицит обычно проявляется как синдром лобной дисрегуляции в сочетании с утомляемостью и дисфорией и/или дефицитом внимания и памяти [17]. По данным другого исследования, КН могут включать дефицит внимания, кратковременной памяти, конструктивного праксиса и письменной речи, сохраняясь в течение 6 мес после COVID-19 [14, 16]. По нашим данным, примерно у 28% пациентов с КН отмечалась умеренная лобная дисфункция, однако и у остальных пациентов присутствовали нарушения внимания.

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости постоянного неврологического и когнитивного/аффективного мониторинга всех случаев COVID-19, поиска терапевтических подходов к их коррекции [18].

Неврологические симптомы и когнитивная дисфункция после инфекции COVID-19, вероятно, являются результатом нескольких взаимодействующих причин: в частности, прямого повреждения вирусом коры и прилегающих подкорковых структур, косвенных эффектов из-за системных нарушений, не связанных с ЦНС, и психологической травмы. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 может нарушать функцию митохондрий, что приводит к повреждению процессов окислительного фосфорилирования и производства аденозинтрифосфата [19]. Вероятно, это может быть одной из причин такой высокой распространенности астенических расстройств после COVID-19. Это актуализирует необходимость применения препаратов,

которые способствуют нормализации окислительных процессов и восстановлению энергетического потенциала клетки. ЭМГПС является одним из таких средств.

На фоне терапии препаратом МексиВ 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении и значимое улучшение когнитивных функций. Если до начала терапии у всех больных были тревожные расстройства, то к концу лечения в половине случаев они не выявлялись. На фоне терапии холина альфосцератом обнаружено значимое снижение частоты и выраженности КН. К концу терапии холина альфосцератом у 26% больных сохранились УКН. Это были пациенты, сообщавшие о наличии нарушений когнитивных функций до COVID-19, т. е. в данном случае речь идет о когнитивном дефиците, не связанном с перенесенным инфекционным заболеванием. КН, возникшие непосредственно после перенесенного COVID-19, на фоне терапии холина альфосцератом полностью регрессировали. У всех пациентов на фоне терапии данным препаратом также отмечался регресс ТДР и астенических проявлений.

Следует отметить, что в обеих группах полного регресса астенической симптоматики удалось достичь у относительно небольшого числа больных, что может быть связано с недостаточной продолжительностью терапии.

Безусловно, необходимо дальнейшее проведение исследований эффективности медикаментозной терапии с использованием рандомизации и плацебо-контроля, которые вряд ли возможны в условиях пандемии.

Заключение. Продолжающееся распространение коронавирусной инфекции с вовлечением огромных масс населения, рост числа переболевших COVID-19 и высокая распространенность постковидных нарушений свидетельствуют о необходимости поиска возможных методов их лечения. У больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, в отдаленном периоде наиболее часто отмечаются астенические, когнитивные и тревожные расстройства. Одним из перспективных направлений является применение препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротекторным действием, таких как МексиВ 6, а также холинергическим эффектом (Холитилин).

Применение МексиВ 6 продемонстрировало уменьшение астенических проявлений, в первую очередь, увеличение активности, снижение чувства усталости, нормализацию физического самочувствия. То, что в ряде случаев не был достигнут полный регресс симптоматики, свидетельствует, с нашей точки зрения, о необходимости проведения более длительных курсов терапии. Также на фоне терапии препаратом МексиВ 6 достоверно уменьшался уровень тревоги и выраженности КН. Назначение холина альфосцерата позволило в значительной мере улучшить когнитивный

статус пациентов, снизить выраженность астенической и тревожно-депрессивной симптоматики.

Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания, необходимо обращать внимание на возможность развития астенических нарушений, ТДР и КН, препаратами выбора для терапии которых могут быть МексиВ 6 и Холитилин.

Таблица 3. Динамика симптомов на фоне терапии холина альфосцератом ($n=50$), $M \pm SD$
Table 3. Symptoms severity in Cholytilin group at follow-up ($n=50$), $M \pm SD$

Показатель	До лечения	После лечения
МоСА, баллы	23,50±0,99	26,36±1,34**
FAB, баллы	16,02±0,91	16,96±0,99**
Запоминание 10 слов, количество слов:		
непосредственное воспроизведение	4,44±0,95	5,54±0,81**
отсроченное воспроизведение	6,36±1,17	8,90±0,74**
MFI-20, баллы	42,28±10,73	35,60±8,10**
HADS, баллы:		
тревога	3,74±1,90	2,90±1,45**
депрессия	2,52±1,98	1,88±1,61**

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика КН на фоне терапии холина альфосцератом ($n=50$), n (%)

Table 4. CI severity in Cholytilin group at follow-up ($n=50$), n (%)

Оценка	МоСА		FAB	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Норма	—	37 (74)	36 (72)	44 (88)
УКН	50 (100)	13 (26)	14 (28)	6 (12)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
2. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509. eCollection 2020 Dec.
3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021 May 4;S0188-4409(21)00081-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010. Online ahead of print.
4. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct.
5. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802; this version posted April 5, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v3>
7. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16:e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
8. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497
9. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosc*. 2020 Apr 1;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
10. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa069. eCollection 2020.
11. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil*. 2020;16:2-9. doi: 10.12965/jer.2040016.008. eCollection 2020 Feb.
12. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Dec;10(10):1070-9. doi: 10.2174/15672050113106660173
13. Tayebati SK, Amenta F, Tomassoni D. Cerebrovascular and blood-brain barrier morphology in spontaneously hypertensive rats: effect of treatment with choline alfoscerate. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(3):421-9. doi: 10.2174/1871527314666150225140855
14. Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Infect Dis*. 2021 Apr 8;223(7):1132-8. doi: 10.1093/infdis/jiaa804
15. Mendez R, Balanza-Martinez V, Luperdi SC, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 Feb 3;10.1111/joim.13262. doi: 10.1111/joim.13262. Online ahead of print.
16. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, et al. COVID-19 severity impacts on long-term neurological manifestation after hospitalisation. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.12.27.20248903; this version posted January 2, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.27.20248903v1.full.pdf>
17. Berlit P, Frölich L, Förstl H. The «Fourth Wave»? COVID-19 and consecutive cognitive impairment. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 May;146(10):671-6. doi: 10.1055/a-1468-1529
18. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117179. doi: 10.1016/j.jns.2020.117179
19. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit*. 2021 May 10;27:e933015. doi: 10.12659/MSM.933015

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.06.2021/21.07.2021/24.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Осиновская Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>
Коваленко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
Махнович Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>

Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта

Кулеш А.А.

Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
Россия, 614590, Пермь, ул. Петropавловская, 26

В обзоре обсуждается роль нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта в эпоху активного внедрения методов реперфузионного лечения. Рассмотрены основные механизмы поражения головного мозга при ишемии/реперфузии и ведущие нейропротективные стратегии, изученные в клинических исследованиях. Представлены нейропротективные подходы, направленные на подавление эксайтотоксичности, оксидантного стресса и нейровоспаления. Проанализированы современные данные о безопасности и эффективности мочевой кислоты, эдаравона, финголимода, натализумаба, антагонистов к рецепторам интерлейкина 1, церебролизина и других препаратов. Охарактеризованы немедикаментозные методы нейропротекции, в числе которых дистанционное ишемическое кондиционирование, терапевтическая гипотермия и нейростимуляция. Аргументирована позиция, согласно которой наиболее безопасным и эффективным нейропротективным агентом при остром ишемическом инсульте является церебролизин.

Ключевые слова: инсульт; нейропротекция; воспаление; ишемическое кондиционирование; церебролизин.

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

Для ссылки: Кулеш АА. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102

Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke

Kulesh A.A.

Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

The review discusses the role of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke in the era of active introduction of reperfusion treatment methods. The main mechanisms of brain damage during ischemia/reperfusion and the leading neuroprotective strategies studied in clinical trials are considered. Neuroprotective approaches aimed at suppressing excitotoxicity, oxidative stress, and neuroinflammation are presented. Current data on the safety and efficacy of uric acid, edaravone, fingolimod, natalizumab, interleukin 1 receptors antagonists, cerebrolysin, and other drugs have been analyzed. Non-drug methods of neuroprotection are characterized, including remote ischemic conditioning, therapeutic hypothermia, and neurostimulation. According to the author's position, the safest and most effective neuroprotective agent in acute ischemic stroke is cerebrolysin.

Keywords: stroke; neuroprotection; inflammation; ischemic conditioning; cerebrolysin.

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

For reference: Kulesh AA. Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102

В Российской Федерации стандартизированные коэффициенты смертности от цереброваскулярных болезней для лиц в возрасте 50 лет и старше в период с 2000 по 2014 г. составили 1353 на 100 тыс. для мужчин и 1080 на 100 тыс. для женщин. При этом на «инфаркт мозга» (код I63) приходится 20,1% смертей в группе цереброваскулярных болезней среди мужчин и 19,2% смертей среди женщин [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении острого ишемического инсульта (ИИ), связанные, в первую очередь, с развитием методов реперфузионной терапии. В исследовании WAKE-UP продемонстрировано, что проведение внутривенного тромболитического (ВТ) альтеплазой у пациентов с неизвестным временем развития ИИ, имеющих благоприятный DWI-FLAIR паттерн, позволяет добиться лучшего функционального исхода [2]. В исследовании EXTEND

и последующем метаанализе доказаны эффективность и безопасность ВТ альтеплазой в интервале 4,5–9 ч от развития ИИ или у пациентов с «инсультом при пробуждении» при наличии благоприятного паттерна по данным перфузионной компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3]. В обоих исследованиях зафиксировано повышение частоты развития геморрагических трансформаций, что, однако, не снизило эффективность лечения.

Практически одновременно раскрыт беспрецедентный клинический потенциал механической тромбэкстракции (МТЭ) при ИИ на фоне окклюзии крупной артерии, терапевтическое окно для которой благодаря исследованиям DEFUSE 3 и DAWN (учитывался перфузионный профиль) расширено до 16–24 ч [4, 5]. В исследовании DAWN (МТЭ в среднем через 12,5 ч от развития инсульта) имел место

наибольший в истории исследований при инсульте абсолютный прирост благоприятного функционального исхода — 35,5%, а в DEFUSE 3 (11 ч от развития инсульта) достигнуто абсолютное снижение летальности и инвалидизации на 20%. При этом чем позже проводилось вмешательство, тем лучший исход достигался, что обозначается как «парадокс позднего терапевтического окна» [6].

С учетом сказанного оправдан вопрос: осталось ли место для нейропротективной терапии (НТ) в эпоху активного внедрения реперфузионного лечения ИИ? Ответ на этот вопрос, конечно, утвердительный, так как, во-первых, применение реперфузионной терапии в реальной клинической практике все еще недостаточно широко [7]; во-вторых, даже при ее проведении остаются пациенты, у которых положительный эффект не достигнут (≥ 30 –40% больных при МТЭ в 6-часовом терапевтическом окне, $\geq 50\%$ пациентов при МТЭ в расширенном терапевтическом окне, $\geq 55\%$ больных при ВТ в 4,5-часовом диапазоне и ≥ 50 –60% пациентов при ВТ в расширенном диапазоне) [8]; в-третьих, нерешенной остается проблема повышения числа геморрагических трансформаций, в том числе клинически явных, и реперфузионного повреждения; наконец, в-четвертых, несмотря на достижение благоприятного функционального исхода по Модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS), у ряда пациентов остаются и/или прогрессируют когнитивные, эмоциональные расстройства и снижается качество жизни [9, 10].

Современная концепция НТ в острейшем периоде ИИ

Ведущей целью лечения ИИ считается реканализация вовлеченной артерии, ассоциированная с повышением вероятности достижения хорошего долгосрочного функционального исхода и снижением риска смерти в 4–5 раз [11]. При этом у каждого четвертого пациента реканализация не приводит к реперфузии, а у каждого второго большого инфаркт развивается в зоне гиперперфузии [12]. Результаты исследований, посвященных МТЭ, свидетельствуют о наличии несоответствия между реканализацией (3/4 пациентов) и реперфузией ($< 1/2$ пациентов), которое объясняет субоптимальную эффективность лечения [13]. Различия между полной (mTICI3) и неполной (mTICI2b) реперфузией (обе считаются индикатором хорошего клинического исхода) заключаются в том, что mTICI3 характеризуется меньшим итоговым размером инфаркта и лучшим результатом по mRS через 3 мес [14]. В основе реканализационно-реперфузионного несоответствия может лежать нарушение перфузии микроциркуляторного русла, на долю которого приходится 96% цереброваскулярной системы. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла сопряжены с феноменом *no-reflow*, опосредованным перцитами и проявляющимся в блокировании микроциркуляции нейтрофилами в сочетании с тромбообразованием *in situ* и отеком сосудистой стенки [15]. Стратегия подавления *no-reflow* тестируется в исследовании Chemical Optimization of Cerebral Embolectomy in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy (CHOICE) (2018-002195-40), в котором альтеплаза вводится интраартериально сразу при завершении МТЭ.

В качестве важной цели лечения пациентов с ИИ постулируется сохранение ишемической пенумбры. Поэтому

одно из направлений НТ у пациентов — кандидатов на ВТ и/или МТЭ представлено так называемой «заморозкой пенумбры», под которой понимается медикаментозное и/или немедикаментозное лечение, направленное на замедление процесса трансформации пенумбры в ядро инфаркта. Данная терапия наиболее актуальна при транспортировке пациентов до госпиталя или из первичного сосудистого отделения в региональный сосудистый центр, а также в период ожидания и проведения реперфузионного вмешательства [16].

Гибель нейронов в зоне ишемической пенумбры опосредована множеством процессов, из которых наиболее изучены эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс [17]. Экспериментальные данные, полученные преимущественно в исследованиях на грызунах, указывают на наличие множества механизмов защиты мозга от локальной ишемии, варьирующих от блокады нейромедиаторных рецепторов до прерывания путей клеточной гибели, например при помощи гипотермии или гипероксигенации. При этом, несмотря на обнадеживающие данные доклинических исследований, значительное число клинических испытаний не смогли подтвердить эффективность лекарственных препаратов, влияющих на один или несколько из указанных механизмов. Из более чем 1000 разработанных нейропротективных агентов лишь десятая часть используется в клинической практике, и только применение альтеплазы достоверно улучшает исход заболевания [18]. Составляющие ишемического каскада разворачиваются не одновременно: эксайтотоксичность развивается в первые минуты ИИ и достигает пика в первые часы, тогда как оксидативный, нитрозативный стресс и воспаление возникают в первые часы и поддерживаются на высоком уровне в течение нескольких дней. Поэтому нейтрализация данных процессов возможна либо путем «коктейльной терапии» с применением ряда агентов, актуальных для каждой стадии, либо при применении мультимодальных средств [19].

Среди множества возможных причин диссоциации доклинических и клинических данных наиболее важными представляются существенные различия в течении ИИ у животных и человека, а также недостатки дизайна клинических испытаний, в частности слишком позднее назначение НТ в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) — отсрочка ≥ 48 ч, тогда как понятие «терапевтическое окно» не менее актуально и для данного вида терапии и составляет в идеале не более 1 ч [19, 20]. С временных позиций НТ может быть инициирована на догоспитальном этапе, в стационаре до выполнения нейровизуализации, в процессе и после ВТ, до или в процессе транспортировки в другую медицинскую организацию, до или в процессе МТЭ, а также в нейрореанимации. Нейропротекторы, позиционируемые для догоспитального использования, должны быть безопасными при внутримозговом кровоизлиянии, не взаимодействовать с альтеплазой и иметь доказанную эффективность при раннем назначении [21].

Таким образом, современные принципы НТ при ИИ включают: оперативность лечения; наличие значимой молекулярной мишени; использование фармакологических и нефармакологических агентов, применение которых возможно в комбинации с ВТ и МТЭ; наличие интраартериального пути введения препарата для таргетной нейропротекции при МТЭ [19].

Современная НТ ставит перед собой следующие основные задачи: 1) расширение терапевтического окна для ВТ и МТЭ; 2) предотвращение или замедление роста ядра инфаркта у пациентов с окклюзией магистральной артерии, требующих эндоваскулярного лечения («заморозка пенумбры»); 3) максимизация церебральной реперфузии, в частности за счет подавления феномена *no-reflow*; 4) предотвращение реперфузионного повреждения и геморрагической трансформации; 5) профилактика вторичного, в частности иммуноопосредованного, повреждения при ИИ [21].

НТ, направленная на эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс

Во время ишемии и реперфузии ряд процессов приводит к появлению повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, которые, в зависимости от своей химической природы, концентрации и локализации, провоцируют клеточный ответ, варьирующий от модуляции межклеточной передачи до оксидантного или нитрозативного повреждения мозга. Повторный вход кислорода и глюкозы в ишемизированную клетку при реперфузии влечет за собой избыточную продукцию активных форм кислорода и азота, не компенсируемую естественным антиоксидантным резервом, что приводит к реперфузионному повреждению [22]. Данному феномену свойственны сверхэкспрессия провоспалительных генов микроциркуляторного русла, активация эндотелия (обладающего провоспалительным и прокоагуляционным потенциалом), нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), рекрутмент лейкоцитов, повышенная продукция цитокинов, отек мозга и возрастание риска развития геморрагической трансформации [23]. В настоящее время не существует методов предотвращения реперфузионного синдрома, но в качестве потенциальных мер продолжают изучаться строгий контроль гликемии, а также препараты, подавляющие оксидантный стресс и воспаление.

Среди различных механизмов ишемического и реперфузионного повреждения наиболее полно изучена эксайтотоксичность, которая заключается в быстром и массивном высвобождении и подавлении обратного захвата глутамата вследствие нехватки энергии в клетке, что в конечном итоге приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [24]. Несмотря на очевидную значимость эксайтотоксичности в патогенезе ИИ, ни одно из клинических исследований не смогло доказать эффективность соответствующих медикаментозных стратегий; в частности, не увенчалось успехом применение на догоспитальном этапе и в течение последующих суток сульфата магния (FAST-MAG; $n=1700$) [25].

Другое классическое направление НТ связано с подавлением оксидантного и нитрозативного стресса, усугубляющего эффекты эксайтотоксичности и обусловленного повышенной продукцией в фагоцитах, эндотелиальных и глиальных клетках супероксидного аниона, пероксида водорода, гидроксильных радикалов, пероксинитрита или диоксида азота [26]. Из указанных молекул в качестве наилучшей терапевтической мишени рассматривается пероксинитрит, который, в отличие от других активных форм кислорода и азота, более токсичен, легко пересекает клеточные мембраны, взаимодействует с наиболее важными биомолекулами и не имеет установленных физиологических функций

[27]. В исследованиях SAINT I и II получены противоречивые результаты в отношении эффективности скэвенджера (поглотителя) пероксинитрита — дисульфтона натрия [28].

Перспективно использование мочевой кислоты, являющейся конечным окислительным продуктом пуринового катаболизма и обеспечивающей две трети антиоксидантной емкости плазмы. Не проникая через ГЭБ, мочевая кислота тем не менее препятствует образованию свободных радикалов в цереброваскулярном эндотелии и служит мощным скэвенджером пероксинитрита [29]. В исследовании URICOITUS ($n=411$) подтверждена безопасность комбинации мочевой кислоты и альтеплазы в первые 4,5 ч ИИ. Несмотря на то что эффективность мочевой кислоты в отношении исхода по mRS не была установлена, применение препарата сопряжено с меньшей частотой ранних экзакербаций, замедлением роста очага инфаркта и лучшим функциональным исходом у женщин, пациентов с гипергликемией, а также при проведении МТЭ в составе реперфузионной терапии [30, 31].

В Японии и Китае активно изучается другой скэвенджер свободных радикалов — эдаравон, комбинированное использование которого со стандартной терапией увеличивает число пациентов с отчетливым неврологическим улучшением, хотя вывод преждевременно считать окончательным [32]. По данным анализа регистра RESCUE-Japan, у пациентов с окклюзией магистральной артерии эдаравон эффективен в комбинации с ВТ, но не с МТЭ [33]. Недавний ретроспективный анализ национального японского регистра (>11 тыс. пациентов) указывает на то, что комбинация эдаравона, назначенного в первые два дня, и эндоваскулярного лечения может иметь перспективы использования [34]. Анализ результатов лечения 61 тыс. пациентов с ИИ в Японии показал, что назначение эдаравона ассоциировано с небольшим улучшением неврологических функций при всех типах ИИ, хотя клиническая значимость данного улучшения ограничена [35].

Противовоспалительная терапия

Иммуноопосредованный воспалительный ответ, развивающийся при ИИ, важен в качестве терапевтической мишени, так как хорошо известно, что при ишемии мозга происходит высвобождение индукторов стерильного воспаления DAMPs (damage-associated molecular pattern), которые инициируют воспалительную реакцию, характеризующуюся инфильтрацией мозга иммунными клетками в соответствии с временным паттерном, регулируемым хемоаттрактантами и молекулами адгезии. Данный временной паттерн представлен последовательной активацией микроглии; привлечением нейтрофилов, усугубляющих оксидантный стресс и повреждение ГЭБ; активацией глиальных клеток и высвобождением медиаторов, способствующих дальнейшей инфильтрации нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами. Моноциты, макрофаги моноцитарного происхождения, дендритные клетки, естественные киллеры и лимфоциты регулируют постишемическое воспаление, при этом некоторые субпопуляции Т-клеток могут играть как благотворную, так и повреждающую роль.

Условно иммунный ответ при ИИ может быть разделен на три периода: 1) острая фаза (первые часы, утилизация погибших клеток резидентными иммунными клетками — микроглией/макрофагами и начало инфильтрации

лейкоцитами, преимущественно нейтрофилами); 2) подострая фаза (первые дни, разрешение воспаления); 3) поздняя фаза (дни и недели, репарация ткани астроцитами и микроглией, формирование глиального рубца) [36, 37].

В клинических исследованиях при ИИ оцениваются агенты, влияющие как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ: подавление активации микроглии, ингибирование миграции лейкоцитов и лимфоцитов, а также блокирование интерлейкиновых рецепторов [37].

Активированная микроглия поддерживает воспалительный статус за счет экспрессии провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ6, попадающих в кровоток и стимулирующих активацию эндотелиальных клеток, которая способствует роллингу лейкоцитов, адгезии и инфильтрации головного мозга [38]. Развитие системного воспаления маркирует худший клинический прогноз течения заболевания, однако предиктивная роль отдельных цитокинов остается не до конца изученной и противоречивой [39, 40]. Высокие уровни ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ10 при остром ИИ ассоциированы с выраженным неврологическим дефицитом, дисрегуляторными когнитивными нарушениями и функциональными ограничениями при выписке из стационара [41, 42].

Антагонист рецепторов ИЛ1 используется для лечения многих воспалительных заболеваний, в частности ревматоидного артрита, демонстрируя высокую эффективность и безопасность [43]. В исследовании Н.С. Emsley и соавт. (n=34) назначение антагониста рецепторов ИЛ1 было сопряжено с лучшим функциональным исходом через 3 мес у пациентов с корковым ИИ, что соответствует данным доклинических испытаний о снижении объема инфаркта мозга на 38% при назначении препарата [44, 45]. Во II фазе исследования SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke; n=80) удалось доказать, что подкожное введение антагониста рецепторов ИЛ1 снижает плазменную концентрацию С-реактивного белка и ИЛ6, хорошо переносится, но не влияет на результат по mRS, поэтому эффективность препарата требует дальнейшего подтверждения [46]. Перспективно направление иммунотерапии, основанное на переключении микроглии с провоспалительного (M1) на противовоспалительный (M2) фенотип и достигаемое применением ИЛ4 или ИЛ33 [47]. В целом, односторонняя цитокиновая терапия, по-видимому, недостаточна при ИИ по причине двойственной роли воспаления, поэтому новейшие стратегии основываются на модуляции активности нескольких цитокинов или более узком подходе, затрагивающем только часть сигнального каскада [48].

Миноциклин, антибиотик тетрациклинового ряда, оказывает противовоспалительное действие за счет подавления микроглии, апоптоза, экспрессии поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и матричных металлопротеиназ. Из результатов небольших исследований следует, что препарат обладает хорошим профилем безопасности, снижает частоту геморрагических трансформаций на фоне введения альтеплазы и позволяет достичь лучшего функционального исхода ИИ [49–52]. В метаанализе четырех клинических исследований (n=201) подтверждено, что назначение миноциклина в первые 6–24 ч ИИ соотносится с меньшими значениями по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и mRS через 3 мес или при выписке [53].

Терапевтические стратегии, нацеленные на лимфоциты, считаются перспективными, так как применимы в отсроченной фазе повреждения и имеют широкое терапевтическое окно. Особое внимание исследователи уделяют регуляторным Т-лимфоцитам (T_{reg}), обладающим противовоспалительным и ограничивающим развитие заболевания действием. Однако, в силу того что T_{reg} присущи сложные функции в иммунном гомеостазе и патогенезе инсульта, результаты соответствующих стратегий зачастую противоположны [37].

Финголимод представляет собой высокоаффинный агонист для некоторых рецепторов сфингозин-1-фосфата, препятствующий выходу лимфоцитов из лимфатических узлов, что ограничивает лимфоцитарную инфильтрацию головного мозга и подавляет локальную активацию микроглии и макрофагов [54]. Препарат одобрен для использования при рассеянном склерозе. Эффективность иммуносупрессанта, заключающаяся в снижении числа циркулирующих лимфоцитов, уменьшении объема очага инфаркта, снижении частоты геморрагических трансформаций и нивелировании неврологического дефицита, показана в сочетании с альтеплазой в первые 4,5 ч ИИ (n=47) [55]. В исследовании с участием 23 пациентов получены данные, что иммуносупрессант повышает эффективность альтеплазы в терапевтическом окне 4,5–6 ч у пациентов с проксимальной окклюзией магистральных артерий и благоприятным перфузионным профилем путем улучшения антероградной реперфузии и ретроградного коллатерального кровотока [56]. В настоящее время проводится исследование FAMTAIS (II фаза), в котором оцениваются эффективность и безопасность финголимода в сочетании с альтеплазой при этапной реперфузионной терапии [57].

Другое направление иммунотерапии при ИИ основывается на подавлении трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Натализумаб, человеческие CD49d антитела, блокирующие $\alpha 4$ -интегрин, подавляет проникновение лейкоцитов в центральную нервную систему и одобрен для лечения рассеянного склероза. В исследовании ACTION (n=161) подтверждена безопасность препарата при применении в первые 9 ч ИИ (у 74% пациентов – в сочетании с альтеплазой), тем не менее конечная точка – замедление роста инфаркта мозга на 5-й день – не была достигнута, хотя натализумаб оказал положительное влияние на результат по mRS через 30 дней и на индекс Бартел через 90 дней [58].

Ряд патогенетически обоснованных направлений иммунотерапии (например, блокирование клеточных молекул адгезии, а также антинейтрофильные стратегии) оказались неэффективными. В целом, неуспех трансляции иммуномодулирующих подходов при ИИ в клиническую практику может объясняться существенными различиями между экспериментальными моделями и развитием заболевания у человека, а также вариабельностью иммунного ответа и индивидуальными особенностями доинсультного иммунного статуса. Наконец, воспалительный ответ после инсульта неотъемлем от процесса регенерации и, возможно, становится повреждающим лишь в определенных обстоятельствах, например при тяжелом ИИ или наличии сопутствующей патологии [37]. Для повышения эффективности противовоспалительной терапии ИИ необходимо более четкое понимание временной и пространственной динамики активности резидентных и привлеченных иммунных клеток. Несмотря

на гетерогенную роль, микроглия рассматривается в качестве наиболее перспективного объекта дальнейших исследований [48].

Немедикаментозные методы НТ

Немедикаментозные методы «заморозки пенумбры» основываются на двух базовых принципах: улучшении доставки кислорода в зону пенумбры путем усиления переноса кислорода и/или коллатерального кровообращения и снижении потребности ткани мозга в кислороде [21]. Первый подход реализуется путем *нормобарической гипероксии*, позволяющей повысить парциальное давление кислорода в пенумбре более чем в два раза [59]. Метод безопасен, но его эффективность, в частности в сочетании с реперфузионной терапией, остается не до конца установленной [60, 61]. В отношении улучшения коллатерального кровообращения исследовались такие методы, как опускание головного конца кровати, гипervолемия, индуцированная гипертензия, эффективность которых не была подтверждена.

Дистанционное ишемическое кондиционирование (ДИК; remote ischemic conditioning) свое первое применение нашло в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. ДИК с наложением манжеты для измерения артериального давления на конечность эффективно защищает отдаленные ткани, в частности мозг, от пролонгированной ишемии (например, при ИИ) и ишемического/реперфузионного повреждения (например, при реваскуляризации). ДИК может применяться до (прекондиционирование), в течение (перкондиционирование) и после (посткондиционирование) ишемического события, причем все варианты обладают сопоставимой нейропротективной активностью [62]. Основная гипотеза, объясняющая эффективность ДИК, состоит в том, что транзиторное ишемическое/реперфузионное повреждение индуцирует высвобождение гуморальных факторов и местных биологически активных веществ (оксид азота, нитрит, аденозин и др.), которые активируют афферентные нейрональные и гуморальные пути. Это приводит к подавлению оксидантного повреждения и нейровоспаления и, в конечном итоге, сохраняет пенумбру, улучшает перфузию и препятствует нарушению целостности ГЭБ [63]. Кроме того, перкондиционирование при ишемии нижних конечностей может способствовать высвобождению сигнальных молекул, расширяющих лептоменингеальные анастомозы и улучшающих перфузию пенумбры. Наиболее распространен протокол, включающий три-пять циклов 5-минутной ишемии руки с 5-минутными реперфузионными перерывами между ними [62]. Из исследования K.D. Hougaard и соавт. [64] (n=443) стало известно, что сессия дистанционного ишемического перкондиционирования, осуществленная во время транспортировки пациента в стационар в первые 4,5 ч (с дальнейшим проведением ВТ), не влияет на размер и рост очага, но обладает нейропротективным эффектом по данным анализа выживаемости ткани. В исследовании RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial; n=26) дистанционное ишемическое посткондиционирование позволило достичь более низкого значения NIHSS через 3 мес после ИИ [65]. Более эффективно ДИК с повторными сеансами. Впечатляющие результаты опубликованы R. Meng и соавт. [66] (n=68): у пациентов с манифестными интракраниальными стенозами проведение сеансов посткондиционирования (компрессия руки) два раза в день в течение 300 дней

снижает частоту повторного инсульта (7,9% против 26,7%) и улучшает функциональный исход через 3 мес. Последующее РКИ, проведенное на сходной популяции пациентов, подтвердило положительный результат [67]. Исследования, выполненные с включением пациентов, страдающих церебральной болезнью мелких сосудов [68] (n=17 и n=30), продемонстрировали, что повторные сеансы ДИК (два раза в день в течение года) приводят к снижению выраженности гиперинтенсивности белого вещества [69, 70]. Вследствие высокого риска систематических ошибок в перечисленных работах, по результатам метаанализа семи исследований (суммарно 735 пациентов), польза ДИК в профилактике и лечении ИИ остается недоказанной [62, 71].

На 5-й Конференции по инсульту Европейской консультантской организации доложены результаты исследования RESCUE (Remote Ischemic Conditioning in Acute Brain Infarction Study), которое проводилось во Франции и включало 188 пациентов с МРТ-подтвержденным каротидным ИИ в первые 6 ч заболевания, получавших реперфузионную терапию. Дистанционное ишемическое перкондиционирование заключалось в четырех циклах компрессии и декомпрессии бедра длительностью по 5 мин в первые 6 ч ИИ [72]. В исследовании не удалось достичь первичной конечной точки — различий в росте очага в первые 24 ч заболевания по данным DWI MPT. Эффективность ДИК продолжает изучаться в нескольких РКИ (RECAST-2, REVISE-2, RESIST, REMOTE-CAT, REPOST и др.). Таким образом, ДИК безопасно и легко применимо в рутинной практике в составе реперфузионной терапии, но его эффективность требует дальнейших доказательств.

Управляемая гипотермия. В течение длительного времени терапевтическая гипотермия используется в качестве нейропротективного вмешательства при черепно-мозговой травме, глобальной ишемии после остановки кровообращения и гипоксически-ишемической энцефалопатии [73]. При ИИ умеренная глобальная гипотермия снижает потребность мозга в кислороде, подавляет воспалительный ответ и апоптоз при ИИ. Несмотря на осуществимость гипотермии у пациентов с ИИ (ICTuS и ICTuS-L), трансляция ее положительных эффектов, показанных в экспериментальных исследованиях, в клиническую практику столкнулась с рядом проблем, главные из которых: длительное время, требующееся на заморозку; плохая переносимость процедуры пожилыми пациентами и при наличии сопутствующих заболеваний; нежелательные системные эффекты (иммуносупрессия, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, повышение летальности); сложность сочетания с реперфузионной терапией [74, 75].

Нейростимуляция открывает новейшее направление НТ. Крылонебный ганглий осуществляет парасимпатическую иннервацию каротидного бассейна. Из экспериментальных исследований известно, что стимуляция крылонебного ганглия повышает коллатеральный кровоток, стабилизирует ГЭБ и уменьшает размер инфаркта мозга [76]. По результатам РКИ ImpACT-24B (n=1000), данная методика безопасна в первые 8–24 ч ИИ у пациентов без реперфузионной терапии, хотя и не обладает большей эффективностью в сравнении с фиктивной процедурой. При этом среди пациентов с корковым ИИ (52%) нейростимуляция сопряжена с достижением благоприятного функционального исхода [77].

Нейротрофическая терапия

В силу того что применение вариантов НТ, нацеленных лишь на одно патогенетическое звено ишемического каскада, не увенчались успехом в РКИ, более перспективным представляется мультимодальный подход, который включает компоненты, воздействующие на несколько взаимосвязанных патологических процессов. Одним из агентов, демонстрирующих мультимодальное действие, является Церебролизин — нейропептидный препарат, полученный из головного мозга свиньи, состоящий из нейропептидов с низкой молекулярной массой (<10 кДа) и свободных аминокислот. Нейропротективная активность Церебролизина обусловлена подавлением спектра патологических процессов: эксайтотоксичности, формирования свободных радикалов, активации микроглии и нейровоспаления, а также апоптоза. Кроме того, препарат обладает нейротрофическим действием за счет облегчения нейронального спраутинга, улучшения выживаемости клеток и стимуляции нейрогенеза [78–80]. Данные эффекты реализуются в уменьшении объема инфаркта мозга и улучшении функционального восстановления в экспериментальных исследованиях с окклюзией средней мозговой артерии [81, 82]. В РКИ CASTA (n=1070) выявлена тенденция к улучшению функционального исхода и снижению летальности у пациентов с более тяжелым ИИ (NIHSS >12) при назначении Церебролизина в дозе 30 мл [83]. В исследовании CARS-1 (Cerebrolysin and Recovery After Stroke) назначение 30 мл Церебролизина в первые 24–72 ч среднетяжелого и тяжелого ИИ и далее в течение 21 дня позволило достичь лучшей функции руки и глобального статуса (на основании 12 шкал, в том числе mRS) через 3 мес [84, 85]. В идентичном по дизайну исследовании CARS-2 различий в первичном и вторичном исходе не было, что объясняется значительным улучшением функции руки в группе плацебо. Тем не менее метаанализ исследований CARS подтвердил наличие у Церебролизина значимого эффекта в отношении раннего улучшения неврологических функций [86].

В исследовании W. Lang и соавт. [87] (n=119) эффективность Церебролизина в дозе 30 мл в течение 10 дней оценивалась в комбинации с ВТ. Несмотря на то что различий в результате по mRS через 3 мес не отмечено, в группе комбинированного лечения было больше пациентов, у которых через 2, 5, 10 и 30 дней отмечалось снижение результата по NIHSS более чем на 6 баллов. В метаанализ N.M. Bornstein и соавт. [88] включено девять РКИ (n=1879) Церебролизина в раннем постинсультном периоде, в которых препарат применялся в дозе 30–50 мл в течение 10–21 дня с началом лечения в первые 72 ч. Анализ доказал эффективность Церебролизина в отношении результата по NIHSS на 30-й (21-й) день ИИ с NNT 7,7, а также результата по mRS через 3 мес у пациентов с умеренным или тяжелым ИИ. Таким образом, Церебролизин является безопасным мультимодальным нейропротективным и нейротрофическим препаратом, имеющим доказанную клиническую эффективность, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ИИ.

Заключение

В целом, можно заключить, что в эпоху активного развития реперфузионных методов лечения ИИ изменилось целеполагание НТ: она призвана расширить возможности применения и повысить эффективность ВТ и/или МТЭ, а также нивелировать их негативные реперфузионные эффекты. Основными мишенями для НТ остаются эксайтотоксичность, оксидантный и нитрозативный стресс и нейровоспаление. Ряд медикаментозных и немедикаментозных стратегий НТ демонстрируют обнадеживающие результаты в крупных клинических испытаниях: применение мочевины, эдаварона, миноциклина, финголимода, Церебролизина, ДИК и стимуляция крылонебного ганглия. С учетом данных доклинических и клинических испытаний, оптимальным профилем безопасности и эффективности обладает Церебролизин, что, в совокупности с простой его применения в рутинной клинической практике, определяет ведущую позицию препарата в НТ при ИИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 [Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV, et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):15–24. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24 (In Russ.)].
2. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611–22. doi: 10.1056/NEJMoa1804355. Epub 2018 May 16.
3. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):139–47. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0. Epub 2019 May 22.
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.
5. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11.
6. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):768–71. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020200. Epub 2018 Jan 24.
7. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Голосова ЮА, Шестаков ВВ. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;118(7):18–24. doi: 10.17116/jnevro20181187118 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Golosova YuA, Shestakov VV. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(7):18–24. doi: 10.17116/jnevro20181187118 (In Russ.)].

8. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2373-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.013644. Epub 2016 Aug 9.
9. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68-75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
[Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75 (In Russ.)].
10. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
[Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
11. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967-73. doi: 10.1161/01.STR.0000258112.14918.24. Epub 2007 Feb 1.
12. Soares BP, Tong E, Hom J, et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):e34-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568766. Epub 2009 Nov 12.
13. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. Review. *J Stroke*. 2018 May;20(2):197-207. doi: 10.5853/jos.2017.02901. Epub 2018 May 31.
14. Chamorro A, Blasco J, Lopez A, et al. Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep*. 2017 Sep 14;7(1):11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y
15. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr 3;508(7494):55-60. doi: 10.1038/nature13165. Epub 2014 Mar 26.
16. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):758-67. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X
17. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005 Feb;36(2):189-92. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f. Epub 2005 Jan 6.
18. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):467-77. doi: 10.1002/ana.20741
19. Xiong XY, Liu L, Yang QW. Refocusing Neuroprotection in Cerebral Reperfusion Era: New Challenges and Strategies. *Front Neurol*. 2018 Apr 23;9:249. doi: 10.3389/fneur.2018.00249. eCollection 2018.
20. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-81. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11.
21. Savitz SI, Baron JC, Yenari MA, et al. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3413-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.017283. Epub 2017 Nov 16.
22. Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. *Neurochem Int*. 2013 Apr;62(5):712-8. doi: 10.1016/j.neuint.2012.11.009. Epub 2012 Nov 29.
23. Tsai JP, Albers GW. Reperfusion versus recanalization: the winner is. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1433-4. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.009268. Epub 2015 Apr 23.
24. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986 Feb;19(2):105-11. doi: 10.1002/ana.410190202
25. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):528-36. doi: 10.1056/NEJMoa1408827
26. Fukuyama N, Takizawa S, Ishida H, et al. Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 Feb;18(2):123-9. doi: 10.1097/00004647-199802000-00001
27. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315-424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
28. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al, for the SAINT II trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):562-71. doi: 10.1056/NEJMoa070240
29. Onetti Y, Dantas AP, Perez B, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: a target of uric acid treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):H862-74. doi: 10.1152/ajp-heart.00001.2015. Epub 2015 Jan 30.
30. Llull L, Laredo C, Renu A, et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2162-7. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.009960. Epub 2015 Jul 9.
31. Amaro S, Llull L, Renu A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):775-83. doi: 10.1002/ana.24378. Epub 2015 Mar 13.
32. Feng S, Yang Q, Liu M, et al. Edaravone for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2
33. Miyaji Y, Yoshimura S, Sakai N, et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE – Japan Registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):241-7. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0219. Epub 2015 Feb 20.
34. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, et al. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):652-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815
35. Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of Edaravone on Neurological Symptoms in Real-World Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1805-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024351. Epub 2019 Jun 5.
36. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 5;8(7):401-10. doi: 10.1038/nrneurol.2012.98
37. Drieu A, Levard D, Vivien D, Rubio M. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. Review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jul 30;11:1756286418789854. doi: 10.1177/1756286418789854. eCollection 2018.
38. Perego C, Fumagalli S, De Simoni MG. Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 10;8:174. doi: 10.1186/1742-2094-8-174
39. Ramiro L, Simats A, Garcia-Berrocoso T, Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Aug 6;11:1756286418789340. doi: 10.1177/1756286418789340. eCollection 2018.
40. Сергеева СП, Савин АА, Бреславич ИД и др. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):29-35. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-29-35
[Sergeeva SP, Savin AA, Breslavich ID, et al. The level of interleukin-6 in acute ischemic stroke: effect on the rate of recovery in patients and on the severity of neurological defect. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):29-35. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-29-35 (In Russ.)].

41. Кулеш АА, Куклина ЕМ, Шестаков ВВ. Взаимосвязь цитокинов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови с неврологическим, нейропсихологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Клиническая медицина*. 2016;94(9):657-62.
- [Kulesh AA, Kuklina YeM, Shestakov VV. The relationship between serum and liquor IL-1 β , IL-6, TNFA, IL-10 levels and clinical, cognitive and functional characteristics in acute ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(9):657-62 (In Russ.)].
42. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(4):304-12.
- [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, et al. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304-12 (In Russ.)].
43. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):469-84.
- doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23.
44. Banwell V, Sena ES, Macleod MR. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Jul-Aug 2009;18(4):269-76.
- doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.009
45. Emsley HCA, Smith CJ, Georgiou RF, et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1366-72.
- doi: 10.1136/jnnp.2004.054882
46. Smith CJ, Hulme S, Vail A, et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018 May;49(5):1210-6.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020750. Epub 2018 Mar 22.
47. Liu X, Liu J, Zhao S, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):498-504.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012079. Epub 2016 Jan 5.
48. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. 2019 May;137(5):693-714. doi: 10.1007/s00401-018-1930-z. Epub 2018 Nov 27.
49. Switzer JA, Hess DC, Ergul A, et al. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2633-5.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.111.618215. Epub 2011 Jul 7.
50. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, et al. Minocycline treatment in acute stroke: An open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1404-10.
- doi: 10.1212/01.wnl.0000277487.04281.db
51. Kohler E, Prentice DA, Bates TR, et al. Intravenous minocycline in acute stroke: a randomized, controlled pilot study and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2493-9.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000780. Epub 2013 Jul 18.
52. Padma Srivastava MV, Bhasin A, Bhatia R, et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: A single-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol India*. 2012 Jan-Feb;60(1):23-8.
- doi: 10.4103/0028-3886.93584
53. Sheng Z, Liu Y, Li H, et al. Efficacy of Minocycline in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Rodent and Clinical Studies. *Front Neurol*. 2018 Dec 20;9:1103.
- doi: 10.3389/fneur.2018.01103. eCollection 2018.
54. Liu J, Zhang C, Tao W, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist FTY720 (fingolimod) in animal models of stroke. *Int J Neurosci*. 2013 Mar;123(3):163-9.
- doi: 10.3109/00207454.2012.749255. Epub 2012 Dec 21.
55. Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation*. 2015 Sep 22;132(12):1104-12.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016371. Epub 2015 Jul 22.
56. Tian DC, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow. *Ann Neurol*. 2018 Nov;84(5):717-28.
- doi: 10.1002/ana.25352. Epub 2018 Nov 2.
57. Zhang S, Zhou Y, Zhang R, et al. Rationale and design of combination of an immune modulator Fingolimod with Alteplase bridging with Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (FAMTAIS) trial. *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(8):906-9.
- doi: 10.1177/1747493017710340. Epub 2017 Jun 1.
58. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, doubleblind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Mar;16(3):217-26.
- doi: 10.1016/S1474-4422(16)30357-X. Epub 2017 Feb 15.
59. Ejaz S, Emmrich JV, Sitnikov SL, et al. Normobaric hyperoxia markedly reduces brain damage and sensorimotor deficits following brief focal ischaemia. *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):751-64.
- doi: 10.1093/brain/awv391. Epub 2016 Jan 14.
60. Padma MV, Bhasin A, Bhatia R, et al. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a pilot study in Indian patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Oct;13(4):284-8.
- doi: 10.4103/0972-2327.74203
61. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):797-802.
- doi: 10.1161/01.STR.0000158914.66827.2e. Epub 2005 Mar 10.
62. Landman TRJ, Schoon Y, Warle MC, et al. Remote Ischemic Conditioning as an Additional Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1934-9.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025494. Epub 2019 Jun 3.
63. Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G, et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. *Nat Rev Neurol*. 2015 Dec;11(12):698-710.
- doi: 10.1038/nrneurol.2015.223. Epub 2015 Nov 20.
64. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):159-67.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346. Epub 2013 Nov 7.
65. England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017 May;48(5):1412-5.
- doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016429. Epub 2017 Mar 6.
66. Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1853-61.
- doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a. Epub 2012 Oct 3.
67. Meng R, Ding Y, Asmaro K, et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurotherapeutics*. 2015 Jul;12(3):667-77.
- doi: 10.1007/s13311-015-0358-6
68. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4-17.
- [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17.
- doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
69. Mi T, Yu F, Ji X, et al. The interventional effect of remote ischemic preconditioning on cerebral small vessel disease: a pilot randomized clinical trial. *Eur Neurol*. 2016;76(1-2):28-34.
- doi: 10.1159/000447536. Epub 2016 Jun 29.

70. Wang Y, Meng R, Song H, et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3064-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017691. Epub 2017 Oct 17.
71. Zhao W, Zhang J, Sadowsky M, et al. Remote Ischemic Conditioning for Preventing and Treating Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Jul 5;7(7):CD012503. doi: 10.1002/14651858.CD012503.pub2
72. Pico F, Rosso C, Meseguer E, et al. A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic per-conditioning during acute ischemic stroke: the REMote iSchemic Conditioning in acUte BRAin INfarction study protocol. *Int J Stroke*. 2016 Oct;11(8):938-43. doi: 10.1177/1747493016660098. Epub 2016 Jul 19.
73. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Review. Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):302-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025. Epub 2017 Aug 19.
74. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. May-Jun 2005;14(3):107-14. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.01.001
75. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final result Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2265-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592295. Epub 2010 Aug 19.
76. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, et al. Sphenopalatine Ganglion Stimulation to Augment Cerebral Blood Flow. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2108-17. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024582. Epub 2019 May 23.
77. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT 24B): an international, randomised, double-blind, sham controlled, pivotal trial. *Lancet*. 2019 Jul 20;394(10194):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31192-4. Epub 2019 May 24.
78. Brainin M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018 Aug;18(8):681-7. doi: 10.1080/14737175.2018.1500459. Epub 2018 Jul 18.
79. Громова ОА, Пронин АВ, Торшин ИЮ и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92-100. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100 [Gromova EA, Pronin AV, Torshin IYu, et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):92-100. doi: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100 (In Russ.)].
80. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):102-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107 [Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia, neuroplasticity, possibilities of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):102-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-102-107 (In Russ.)].
81. Ren J, Sietsma D, Qiu S, et al. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):25-31.
82. Hanson LR, Liu XF, Ross TM, et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotect Neuroregen*. 2009;1:60-6.
83. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):630-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
84. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery after Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
85. Кустова МА, Толмачев АП, Шамалов НА. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медико-психической реабилитации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):80-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86 [Kustova MA, Tolmachev AP, Shamalov NA. Effect of cerebrolysin on motor function restoration during medical rehabilitation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):80-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-80-86 (In Russ.)].
86. Guekht A, Vester J, Heiss WD, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1761-9. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z. Epub 2017 Jul 13.
87. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rtPA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke*. 2013 Feb;8(2):95-104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x. Epub 2012 Sep 26.
88. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018 Apr;39(4):629-40. doi: 10.1007/s10072-017-3214-0. Epub 2017 Dec 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.11.2020/10.01.2021/15.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией EVER Pharma. 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 EVER Pharma. 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.

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

Возможности восстановительной медицины при цервикальной дистонии

Залялова З.А.^{1,2}, Юсупова Э.Р.³

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

²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, ³ГКУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5;

³Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

Цервикальная дистония (ЦД) — локальная форма мышечной дистонии, в патогенезе которой участвуют центральные и периферические сенсомоторные механизмы, приводящие к патологической позе, нарушению равновесия, ходьбы, возникновению боли. Современные рекомендации по лечению ЦД относят инъекции ботулинического токсина (БТ) к терапии первой линии. Установлено, что комбинация инъекций БТ и реабилитационных программ может уменьшить тяжесть заболевания, инвалидизацию и боль, улучшить качество жизни, увеличить продолжительность и выраженность положительного эффекта от применения БТ. Несмотря на то что нет единого взгляда и стандартов для реабилитации пациентов с ЦД, выделяют ряд стратегий для разных ее форм. В настоящее время внедряется специальный кинезиотерапевтический комплекс для ЦД, предложенный французским специалистом Ж.П. Блетоном и основанный на принципе сенсомоторного переучивания. Другие методы восстановительного лечения включают в себя биологическую обратную связь, чрескожную электрическую нейростимуляцию, проприоцептивную реабилитацию. Каждый из этих методов имеет свое патофизиологическое обоснование для применения при ЦД.

Ключевые слова: цервикальная дистония; сенсомоторные нарушения; ботулинотерапия; реабилитация; метод Блетона; сенсомоторное переучивание; коррекция патологического положения; релаксация; физиотерапия; биологическая обратная связь; чрескожная электростимуляция.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Юсупова ЭР. Возможности восстановительной медицины при цервикальной дистонии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):103–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-103-108

Rehabilitation approaches in cervical dystonia

Zalyalova Z.A.^{1,2}, Iusupova E.R.³

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Toxin Therapy, Kazan; ³City Clinical Hospital №7, Kazan

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²5, Isaeva St., Kazan 420039, Russia; ³54, Marshala Chuikova St., Kazan 420103, Russia

Cervical dystonia (CD) is a form of focal muscular dystonia. The pathophysiology of CD includes central and peripheral sensorimotor mechanisms that lead to a pathological posture, imbalance, gait disturbances, and pain. Current CD treatment guidelines include botulinum toxin (BT) injections as first-line therapy. It has been established that a combination of BT injections and rehabilitation programs can reduce the disease severity, disability, and pain, improve the quality of life, and increase the duration and intensity of the BT. Even though different opinions exist on rehabilitation standards in patients with CD, several strategies are distinguished for its different types. Currently, complex kinesiotherapy for CD is being introduced, proposed by the French specialist J.P. Bleton and based on sensorimotor retraining. Other rehabilitation methods include biofeedback, transcutaneous electrical neurostimulation, and proprioceptive rehabilitation. Each of these methods has its own pathophysiological rationale in CD.

Keywords: cervical dystonia; sensorimotor disturbances; botulinum toxin; rehabilitation; Bleton method; sensorimotor retraining; correction of pathological position; relaxation; physiotherapy; biofeedback; transcutaneous electrical stimulation.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Iusupova ER. Rehabilitation approaches in cervical dystonia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):103–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-103-108

Цервикальная дистония (ЦД) — локальная форма мышечной дистонии, в патогенезе которой участвуют центральные и периферические сенсомоторные механизмы, приводящие к патологической позе, нарушению равновесия, ходьбы, возникновению боли [1]. ЦД характеризуется прерывистым (сочетание дистонии с тремором или миоклонией) или постоянным (тоническим) патологическим поло-

жением головы. Патологическая поза возникает или усиливается во время произвольных движений и удержания позы, проявляясь как функциональная неспособность активировать и поддерживать мышечную синергию, необходимую для осуществления корректирующих движений.

Многочисленные исследования, посвященные патофизиологии ЦД, демонстрируют нарушение в системе точ-

ного управления движениями и дополнительную недистоническую мышечную гиперактивность [2]. Данные нарушения объясняют расстройством интеграции сенсомоторной информации в базальных ганглиях, что приводит к трудностям дозирования мышечной силы [3].

Клинически нейрофизиологические нарушения проявляются:

- 1) уменьшением взаимного торможения, что выражается в одновременной активации мышц-агонистов и -антагонистов, придающей дистоническому проявлению синкинетический характер; вместо набора синергичных мышц для выполнения желаемого движения человек с дистонией активирует другие мышцы, сокращение которых нарушает их правильное выполнение [4, 5];
- 2) преобладанием тонизирующих реакций над динамической активностью, что характеризуется электромиографическим феноменом «реакции укорочения» [6–8], выражающейся в повышении тонуса дистонических мышц, когда их места прикрепления сближаются пассивно или во время движения;
- 3) колеблющейся интенсивностью сокращения; она варьирует в зависимости от мышечного усилия, состояния напряжения и степени эмоций;
- 4) недостатком интеграции чувствительной информации; чувствительные стимулы могут усиливать или ослаблять («сенсорные трюки») патологическую позу; важность проприоцептивной чувствительной информации также была продемонстрирована уменьшением дистонической активности после «блокирования» мышечных афферентов введением местного анестетика в гиперактивную мышцу.

Медикаментозное лечение ЦД

Физиотерапия при ЦД часто назначается в комбинации с инъекциями ботулинического токсина (БТ) [9], который является основным методом лечения этого состояния. Связываясь с периферическими холинергическими нервными окончаниями в нервно-мышечном соединении, ботулотоксин снижает высвобождение ацетилхолина в синаптической щели, тем самым блокируя нервно-мышечную передачу и провоцируя мышечную слабость. Согласно европейским данным, ботулиническими токсинами лечатся 86% пациентов с ЦД, а методы реабилитации применяют 37% [10]. В России доступны несколько БТ. Наиболее известными среди них являются: онаботулотоксин А (Botox®, Allergan, США), аботулотоксин А (Dysport®, Ipsen, Франция) и инкоботулотоксин А (Ксеомин®, Merz, Германия). Ксеомин (инкоботулотоксин А) — первый БТ типа А (БТА), не содержащий комплексообразующих белков и, как следствие, имеющий низкую способность к образованию антител. Еще одним преимуществом Ксеомина, отличающим его от всех других БТА, является сохранение стабильности при комнатной температуре, что упрощает условия транспортировки и хранения препарата [11].

Рандомизированное клиническое исследование показало, что инкоботулотоксин А (в обеих дозах — 120 и 240 ЕД) значительно улучшил общие баллы по Рейтин-

говой шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) по сравнению с плацебо у 233 пациентов с ЦД [12]. Это улучшение среднего общего балла по TWSTRS ($p < 0,001$) и оценки степени тяжести ($p < 0,016$) сохранялось после повторного введения (до пяти инъекций). Несколько сравнительных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований показали, что онаботулотоксин А и аботулотоксин А эффективны для уменьшения дистонии [13–23]. Инкоботулотоксин так же эффективен, как и онаботулотоксин, со сравнимым профилем нежелательных явлений при использовании коэффициента клинической конверсии 1:1 или 1:1,2 [24–28]. Клинические данные согласуются с данными доклинической сопоставимости [29, 30]. Таким образом, как клинический, так и доклинический анализ показал, что соотношение клинической конверсии между онаботулотоксином и инкоботулотоксином очень близко к 1:1 с сопоставимым профилем эффективности и переносимости.

Удовлетворенность пациентов эффективностью инъекций БТА в период максимального эффекта составляет свыше 77%, при этом медиана эффективности приходится в среднем на 14 нед [31]. В то же время потребность пациентов в повторной инъекции колеблется в широких пределах. Так, 46% пациентов предпочитают интервал ≤ 10 нед, 32% — 11–12 нед и 22% — более 12 нед. Свое желание индивидуализировать интервалы между инъекциями высказали в целом 68% пациентов с ЦД.

В одном из контролируемых клинических исследований был выбран широкий диапазон интервалов с анализом циклов инъекций 191 пациента [32]. Инъекции производились по потребностям пациентов в диапазоне от 6 до 20 нед в дозе 120–240 ЕД. Результаты показали, что гибкие интервалы введения Ксеомина — от 6 до 20 нед — при ЦД эффективны и безопасны. Частота побочных эффектов при коротких интервалах не увеличивается. В целом, принцип применения БТА «по потребности» увеличивает удовлетворенность лечением. Пациенты не испытывают нарастания болевого синдрома, социальной изоляции, нетрудоспособности.

Физиотерапия при ЦД

Оценку формы ЦД предпочтительно выполнить до применения БТ для того, чтобы определить дальнейшую программу реабилитации, основываясь на первичной клинической картине.

Хотя в настоящее время нет стандартной программы реабилитации для пациентов с ЦД, выделяется ряд стратегий для разных ее форм. Например, при тонической форме программа реабилитации фокусируется на увеличении силы и устойчивом сокращении корректирующих мышц. И наоборот, при подвижных формах ЦД (сочетание дистонии с тремором или миоклонией) цель состоит в том, чтобы остановить движение головы [33], контролировать положение головы с помощью снижения силы сокращения гиперактивных мышц.

Уменьшение патологических движений головы является основной целью при лечении подвижных форм ЦД. Программа реабилитации состоит в методах расслабления мышц с достижением полной или частичной неподвижно-

сти головы. Эта терапия основана на процессе переучивания. Пациент учится распознавать свои мышечные спазмы. Чем больше он о них знает, тем лучше может их контролировать. Одним из способов достижения мышечной релаксации является мини-релаксация. Пациенту рекомендуется удобно расположиться и дышать глубоко, спокойно и размеренно в течение 2–3 мин, затем отпустить мышцы лица, плеч и шеи. При частом повторении удастся добиться достаточно расслабленного состояния, которое может быть продлено в повседневной жизни и может практиковаться пациентом в течение дня. Затем пациент стремится поддерживать неподвижность в течение постепенно увеличивающегося периода времени. При возникновении спазма пациент сохраняет спокойствие, глубоко дышит и расслабляет мышцы области шеи.

Помимо мини-релаксации, возможно применение специфических техник расслабления, например *прогрессивная релаксация Якобсона* [34] или *аутогенная тренировка Шульца* [35]. Методика, предложенная Якобсоном, заключается в достижении состояния максимального расслабления мышцы после ее произвольного сокращения. Пациент обращает спокойное внимание на ощущения, вызванные сокращением и расслаблением. Релаксация, предложенная Шульцем, использует принцип самоконцентрации [36]. Пациент удобно располагается и осознанно вызывает влияние силы тяжести на дистонический сегмент. Упражнения контролируемой неподвижности головы повторяют регулярно в течение дня, если это возможно, перед зеркалом, постепенно увеличивая время. Они требуют спокойного внимания к положению шеи, головы и плеч [37].

При этом избыточная сила, создаваемая дистоническими мышцами, часто труднопреодолима с помощью простой самостоятельной коррекции. В этом случае возможны пассивное статическое растяжение, максимальное удлинение дистонических мышц за счет цепи их сокращения, расслабления, растяжения или сокращения с растяжением.

Эти методы позволяют одновременно разогревать локальную мускулатуру, снимать мышечное напряжение и обеспечивать восприятие проприоцептивной информации о правильном положении головы и шеи. Эти маневры должны выполняться безболезненно, с соблюдением биомеханики движений в суставах и физиологии мышц, в качестве подготовки к методикам тренировки корректирующих мышц.

Метод Блетона. Французским специалистом Ж.-П. Блетоном был предложен специальный кинезитерапевтический комплекс для ЦД, в основе которого лежит принцип сенсомоторного переучивания. Ж.-П. Блетон является пионером инновационной кинезитерапии, направленной на «депрограммирование» произвольного, ошибочного движения и восстановление правильных движений шеи. Цели метода — путем активации здоровых и растягивания дистонических мышц поддержать гибкость позвоночника в области шеи, уменьшить интенсивность спазмов, достигнуть самоконтроля положения шеи, уменьшить болевой синдром [38]. Метод включает индивидуально разработанную программу упражнений, составленную в медицинском учреждении и выполняемую в последующем в домашних условиях. После обучения пациенту предстоит интен-

сивно заниматься самостоятельно дома (до 10 раз в день в течение 10 мин) и придерживаться следующих основных принципов методики:

1. Все упражнения должны быть строго направлены на коррекцию патологического положения головы и шеи. Пациенты сталкиваются с трудностями удержания головы в нейтральном положении, в том числе в связи с часто наблюдаемой слабостью мышц, участвующих в коррекции патологического положения головы и шеи. Реабилитация по методу Блетона заключается в тонизации корректирующих мышц, которая достигается посредством медленных статических сокращений, поддерживаемых в положении, противоположном спастической кривошее, длительностью 6–8 с. Этот способ позволяет сокращать корректирующие мышцы, не вызывая спазмов и переутомления. Движения, противоположные спастической кривошее, градуируются и дозируются по интенсивности, чтобы избежать вовлечения мышц, которые не должны принимать участие в совершаемом движении. При этом число повторов зависит от самочувствия пациента, состояния его шеи, возникновения тремора, переутомления мышц; занятие может начинаться с минимального количества повторов с дальнейшим увеличением их времени.

2. Упражнения должны выполняться регулярно, клинический эффект развивается через 6–12 мес от начала лечения.

3. Упражнения по возможности выполняются перед зеркалом с обозначением центральной линии, поскольку многие пациенты потеряли точное представление о симметричном положении их головы. Таким образом, можно проводить дополнительно проприоцептивную тренировку, которая состоит в смещении головы к средней линии с закрытыми глазами. Это одновременно развивает способность стабилизировать голову и регулировать постральные реакции между мышцами-агонистами и -антагонистами.

4. Необходимо избегать упражнений, вызывающих боль и усиливающих спазмы, а также усугубляющих патологическое положение головы и шеи.

5. Организация повседневной деятельности, рабочего пространства и досуга должна строиться таким образом, чтобы пациент удерживал голову на стороне, противоположной патологической позе, а также давал себе возможность периодически снимать напряжение в области шеи методами релаксации и отдыха.

Упражнения целесообразно начинать лежа на спине с приподнятым примерно на 30° головным концом, затем продолжать в положении сидя, а впоследствии — в положении стоя, при ходьбе и, наконец, во время функциональных движений. Выбор упражнений и исходного положения производится индивидуально.

Смещению головы в сторону, противоположную ЦД, также способствует простой контакт пальца физиотерапевта со щекой пациента со стороны, противоположной направлению кривошеи («явление намагничивания»), или поворот взгляда в ту же сторону, что помогает перевести голову в направлении коррекции (окулоцефалический рефлекс).

Эффективность метода Блетона подтверждена в пилотном 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании с последующим четырехнедельным пе-

риодом наблюдения [39]. Разница между группами по шкале TWSTRS продемонстрировала тенденцию к улучшению в экспериментальной группе.

Также выполнено сравнение специализированной программы физиотерапии, в основе которой лежала методика Блетона, с регулярной физиотерапией, которая включала массаж, расслабляющие упражнения, растяжку и общие упражнения для шеи, без каких-либо указаний на интенсивность и частоту сессий, и проводилась обычными физиотерапевтами без какой-либо подготовки по дистонии. Специализированная программа состояла из упражнений с упором на двигательную подготовку для коррекции дистонических поз во время повседневной деятельности в соответствии с принципами неврологической реабилитации и переучивания моторных навыков. Хотя специализированная программа физиотерапии не показала значительного отличия по степени инвалидизации по сравнению с обычной физиотерапией через 12 мес лечения, самооценка своего состояния пациентом показала значительную разницу в пользу специализированной программы реабилитации. В этой группе 78,9% процентов с ЦД отметили улучшение симптомов и никто не сообщил об ухудшении, тогда как в группе обычной физиотерапии лишь 51,6% участников отметили улучшение, а 16,2% сообщили об ухудшении [40].

Реабилитация при ЦД нуждается в особенном, четко дифференцированном подходе, который включает в себя знания о клинической картине ЦД, анатомии и физиологии данного заболевания, а также подразумевает тонкую психологическую работу с пациентом, с активным вовлечением его в процесс реабилитации, повышением его осведомленности о своем состоянии, заинтересованности, приверженности лечению, самостоятельности и самоконтроля, что помогает пациенту сохранять оптимизм и мотивацию.

Целью реабилитации пациентов с ЦД является контроль движений головы. Пациент может контролировать неподвижность положения головы в течение достаточно длительного времени и способен заменить произвольные движения соответствующими контролируемыми движениями, поворачивая голову в сторону ЦД и в противоположную сторону.

Обобщая основные принципы программы реабилитации, можно сказать, что классическая реабилитация при ЦД включает в себя следующие шаги: прекращение патологических движений головы и шеи с помощью специфических техник расслабления; укрепление корректирующих мышц путем приведения головы в сторону, противоположную кривошею; точная активация корректирующих мышц; замена дистонических сокращений на произвольные и адаптированные движения головы [37].

Помимо методов специфической программы реабилитации, в лечении ЦД возможно применение и других физиотерапевтических методов либо комплексов мероприятий.

Биологическая обратная связь при ЦД основана на регистрации мышечной активности с помощью поверхностной электромиографии (ЭМГ) с использованием контактных электродов. Разница в потенциалах, возникающая во

время сокращения мышц, собирается устройством, усиливается и воспроизводится в форме слуховой (ЭМГ с акустической биологической обратной связью) или визуальной (ЭМГ с оптической биологической обратной связью) сенсорной информации. Цель этой техники — помочь пациенту проанализировать, а затем восстановить утраченный произвольный контроль в «целевых» мышцах. Он основан на трех принципах: уменьшение аномальной мышечной активности; восстановление контроля над движением с вовлечением «дефицитных» мышц; восстановление синергии между мышцами-агонистами и -антагонистами. Этот терапевтический инструмент, который предполагает способность к обучению, был предметом активного применения и изучения со стороны физиотерапевтов в 70–80-х годах прошлого века [41–43] и используется для переучивания при ЦД.

Чрескожная электрическая нейростимуляция, обычно используемая для лечения хронической боли, была предложена для лечения различных моторных неврологических патологий, в частности спастичности и, в последнее время, различных форм мышечной дистонии, с обнадеживающими краткосрочными результатами [44]. В случае исследования двигательного контроля верхней конечности М. Tinazzi и соавт. [45] показали в эксперименте на здоровых людях, что 30-минутная высокочастотная чрескожная электрическая нейростимуляция (150 Гц) на мышцах — сгибателях предплечья может уменьшить возбудимость стимулированной мышцы и, наоборот, увеличить возбудимость мышцы-антагониста, этот эффект может длиться примерно 40 мин после стимуляции, способен улучшить подвижность шеи и уменьшить интенсивность дрожательных форм.

Шейные воротники. Терапевтическая роль шейных воротников в отношении ЦД мало изучена. Лишь в одном контролируемом исследовании [46] было продемонстрировано, что шейные воротники, являясь контактным кожным раздражителем, усиливают проприоцепцию, повышают гиперкинетическую активность и способствуют появлению локальных дистонических контрактур.

Заключение

Реабилитация в настоящее время является признанным методом в терапевтическом арсенале лечения ЦД. Различные исследования в этой специфической области нейрореабилитации показывают ее роль в ингибировании патологической нейропластичности [47].

Методы восстановительного лечения редко назначаются изолированно, лучшие результаты получены в сочетании с медикаментозным лечением и инъекциями БТ. Содержание и ритм занятий, продолжительность программ и время, необходимое для самостоятельных занятий, еще предстоит исследовать. Не при всех формах ЦД эффект от реабилитации одинаков. При тонических формах в целом результаты лучше, чем при дрожательных. Длительность заболевания не влияет на результаты реабилитации, которые существенно зависят от выбора упражнений, регулярности и интенсивности их выполнения [33]. Современные методы восстановительного лечения должны активно внедряться в лечебную практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Залялова ЗА, Хафизова ИФ, Хаятова ЗГ. Патологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. *Фарматека*. 2017;15:7-15.
- [Zalyalova ZA, Khafizova IF, Khaiatova ZG. Pathophysiological basis of rehabilitation in cervical dystonia. *Farmateka*. 2017;15:7-15 (In Russ.)].
2. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011 May;42(2):177-84. doi: 10.1016/j.nbd.2010.08.025. Epub 2010 Sep 15.
3. Nowak DA, Hermsdörfer J. Predictive and reactive control of grasping forces: on the basal ganglia and sensory feedback. *Exp Brain Res*. 2006 Sep;173(4):650-60. doi: 10.1007/s00221-006-0409-7. Epub 2006 Mar 9.
4. Baradelli JC, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998 Jul;121 (Pt 7):1195-1212. doi: 10.1093/brain/121.7.1195
5. Feve A. Physiopathologie de la dystonie. In: Christen Y, Droy-Lefaix MT, Nieoulon A, Rascol O, editors. *La plaque neuromusculaire*. Marseille: Solal; 1999. P. 151-7.
6. Westphal CF. Über eine dem Bilde der cerebrosinalen grauen Degeneration Kähnliche Erkrankung des centralen Nervensystem ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1883;14:87-95.
7. Foix C, Thevenard A. Les reflexes de posture. *Rev Neurol*. 1923;30:449-68.
8. Rondot P, Scherrer J. Reflex contraction induced by passive shortening of the muscle in athetosis and position dystonias. *Rev Neurol*. 1966 May;114(5):329-37.
9. Jedynak A, de Saint Victor JF. Treatment of spasmodic torticollis by local injections of botulinum toxin. *Rev Neurol (Paris)*. 1990;146(6-7):440-3 (In French).
10. Comella C, Bhatia K. An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol*. 2015;262(4):837-48. doi: 10.1007/s00415-014-7586-2. Epub 2015 Jan 22.
11. Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin: a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):441-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.008. Epub 2012 Mar 9.
12. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al; U.S. XEOMIN Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN(R), botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci*. 2011 Sep 15;308(1-2):103-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.041. Epub 2011 Jul 18.
13. Tsui JKC, Stoessl AJ, Eisen A, et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*. 1986 Aug 2;2(8501):245-7. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92070-2
14. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Dubinsky R. Failure of fixed-dose, fixed muscle injection of botulinum toxin in torticollis. *Clin Neuropharmacol*. 1990 Aug;13(4):355-8. doi: 10.1097/00002826-199008000-00011
15. Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients. *Mov Disord*. 1991;6(2):145-50. doi: 10.1002/mds.870060210
16. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin «A» in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Sep;54(9):813-6. doi: 10.1136/jnnp.54.9.813
17. Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc*. 1995 Apr;94(4):189-92.
18. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):701-7. doi: 10.1212/wnl.49.3.701
19. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;64(1):13-7. doi: 10.1136/jnnp.64.1.13
20. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1439-46. doi: 10.1212/wnl.53.7.1439
21. Brin MF, Lew MF, Adler CH, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1431-8. doi: 10.1212/wnl.53.7.1431
22. Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2005 Jul;20(7):783-91. doi: 10.1002/mds.20403
23. Charles D, Brashear A, Hauser RA, et al. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxinA in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol*. Sep-Oct 2012;35(5):208-14. doi: 10.1097/WNF.0b013e31826538c7
24. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1949-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000163767.99354.C3
25. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, et al; NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006 Mar;113(3):303-12. doi: 10.1007/s00702-005-0323-3. Epub 2005 Jun 15.
26. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Jul;112(7):905-13. doi: 10.1007/s00702-004-0234-8. Epub 2004 Nov 3.
27. Park J, Lee MS, Harrison AR. Profile of Xeomin® (incobotulinumtoxinA) for the treatment of blepharospasm. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:725-32. doi: 10.2147/OPHT.S13978. Epub 2011 Jun 1.
28. Zoons E, Dijkstra MGW, Dijk JM, et al. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: A systematic review of the pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic value. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2519-26. doi: 10.1007/s00415-012-6510-x. Epub 2012 May 3.
29. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*. 2007 Dec 15;29(23):1761-8. doi: 10.1080/09638280701568296
30. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay. *J Neural Transm*. 2012 Jan;119(1):13-5. doi: 10.1007/s00702-011-0719-1. Epub 2011 Oct 5.
31. Sethi Kapil D, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *J Med Econ*. 2012;15(3):419-23. doi: 10.3111/13696998.2011.653726. Epub 2012 Jan 18.
32. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, et al. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):116-20. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.004
33. Bleton J-P. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapists personal experience. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17 Suppl 1:107-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03061.x
34. Zati A, Cremonini P. Le training autogene de Jacobson dans le traitement du torticollis psychogène. *J Readapt Med*. 1993;13:3-6.
35. De Ajuriaguerra J, Garcia Badaracco J, Trillat E, Soubiran G. Treatment of writer's cramp by relaxation: the case process from the tonic experience. *Encephale*. 1956;2:141-71 (In French).
36. Schultz JH. Le training autogene. *Bibliothèque de psychiatrie*. Paris: PUF; 1997.

37. Meige H, Feindel E. Traitement des tics. Traitement par l'immobilisation des mouvements et les mouvements d'immobilisation. Methode de Brissaud. *Presse Med.* 1901;22:125.
38. Ramdharry G. Physiotherapy cuts the dose of botulinum toxin. *Physiother Res Int.* 2006 Jun;11(2):117-22. doi: 10.1002/pri.326
39. Boyce M, Canning C, Mahant N, et al. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013 Mar;27(3):226-35. doi: 10.1177/0269215512456221. Epub 2012 Aug 17.
40. Van den Dool J, Visser B, Koelman JHTM, et al. Long-term specialized physical therapy in cervical dystonia: outcomes of a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019 Aug;100(8):1417-25. doi: 10.1016/j.apmr.2019.01.013. Epub 2019 Feb 20.
41. Korein J, Brudny J. Integrated EMG feedback in the management of spasmodic torticollis and focal dystonia: a prospective study of 80 patients. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1976;55:385-426.
42. Bruce L, Bird BL, Catalo MF. Experimental analysis of EMG. Feedback in treating dystonia. *Ann Neurol.* 1978 Apr;3(4):310-5. doi: 10.1002/ana.410030406
43. Cleeland CS. Behavioral technics in the modification of spasmodic torticollis. *Neurology.* 1973 Nov;23(11):1241-7. doi: 10.1212/wnl.23.11.1241
44. Bending J, Cleaves L. Effect of electrical nerve stimulation on dystonic tremor. *Lancet.* 1990 Dec 1;336(8727):1385-6. doi: 10.1016/0140-6736(90)92946-f
45. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, et al. Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res.* 2005 Mar;161(4):457-64. doi: 10.1007/s00221-004-2091-y. Epub 2004 Nov 16.
46. Cavanaugh JA, Platt JV. Retrocollis: management with orthoplast adapted orthosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976 Jun;57(6):300-2.
47. Bleton JP, Vidailhet M, Bourdain F, et al. Somatosensory cortical remodelling after rehabilitation and clinical benefit of in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 May;82(5):574-7. doi: 10.1136/jnnp.2009.192476. Epub 2010 Jun 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.04.2021/20.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz. 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 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.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В₁₂: эффективность и безопасность

Ших Е.В.¹, Сизова Ж.М.², Астаева М.О.³

¹Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ²кафедра медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования; ³Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,3}Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 49

Распространенность дефицита витамина В₁₂ среди населения оценивается примерно на уровне 3–16%, при этом у пожилых людей она колеблется в диапазоне от 10 до 20%. Повышение доли лиц, использующих редуцированные диеты, широкое применение лекарственных средств, результатом взаимодействия с которыми становится дефицит витамина В₁₂, увеличение продолжительности жизни, с одной стороны, разнообразие клинических проявлений и отсутствие четких алгоритмов лабораторной диагностики — с другой стороны, позволяют предположить, что число пациентов с дефицитом витамина В₁₂ существенно выше. Витамин В₁₂ может абсорбироваться путем пассивной диффузии, независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита. Наличие дополнительного пути всасывания открывает перспективы использования лечебных доз цианокобаламина перорально (п/о). Сравнительные клинические исследования применения цианокобаламина показали не меньшую эффективность п/о пути введения по сравнению с парентеральным. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев — пожизненного применения препарата, актуальной является разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с формами для парентерального введения. Применение биомаркеров функционального дефицита витамина В₁₂, таких как определение уровней витамина В₁₂, холотранскобаламина, метилмалоновой кислоты, гомоцистеина, позволило установить, что наиболее эффективной является суточная доза 1000 мкг, которая на стартовом этапе не уступает по эффективности внутримышечному введению. В ряде случаев поддерживающая терапия (внутримышечно в дозе 1 мг/мес) была более эффективной, в связи с чем предложена схема дифференцированного подхода к определению величины поддерживающей п/о дозы в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. В сравнительных исследованиях, охватывающих весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы, показано, что п/о суточная доза 1000 мкг цианокобаламина нормализует уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови и вызывает снижение концентрации метилмалоновой кислоты в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения. П/о путь применения обеспечивает более высокую приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: цианокобаламин; дефицит; пероральный прием; ятрогения; витамин В₁₂; холотранскобаламин; метилмалоновая кислота.

Контакты: Евгения Валерьевна Ших; chih@mail.ru

Для ссылки: Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В₁₂: эффективность и безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-109-115

Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin В₁₂ deficiency: efficacy and safety

Shikh E.V.¹, Sizova Zh.M.², Astaeva M.O.³

¹Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; ²Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Institute of Professional Education; ³N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,3}8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²49, Nakhimovsky prospect, Moscow 117418, Russia

The prevalence of vitamin В₁₂ deficiency is about 3–16% in the general population, while in older people, it ranges from 10 to 20%. An increase in the proportion of people on reduced-calorie diets, the widespread use of drugs that can result in vitamin В₁₂ deficiency, an increase in life expectancy, on the one hand, a variety of clinical manifestations and the lack of precise algorithms for laboratory diagnostics, on the other hand, suggest that the number of patients with vitamin В₁₂ deficiency is significantly higher. Vitamin В₁₂ can be absorbed by passive diffusion, regardless of intrinsic factor and other underlying causes of the deficiency. The presence of an additional route of absorption brings in new expectations for the oral administration of cyanocobalamin in therapeutic doses. Comparative clinical trials of the use of cyanocobalamin have shown that the oral route of administration is as effective as the parenteral. Considering the need for long-term, and in some cases — life-long, use of the drug, there is a need to develop dosage regimens for oral administration comparable in effectiveness to parenteral administration. The use of functional vitamin В₁₂ deficiency biomarkers, such as vitamin В₁₂ levels, holotranscobalamin, methylmalonic acid, homocysteine, made it

possible to establish that a daily dose of 1000 mcg is the most effective, which at the initial stage is as efficient as intramuscular administration. In some circumstances, maintenance therapy (intramuscularly at a dose of 1 mg/month) was more effective; thus, a differentiated approach scheme to determining the maintenance oral dose was proposed, depending on the result obtained at the initial stage of therapy. Comparative studies covering the entire spectrum from the recommended dietary allowance to the dose commonly used for cobalamin injections have shown that an oral daily dose of 1000 mcg of cyanocobalamin normalizes serum vitamin B₁₂ levels and causes an 80–90% decrease in plasma methylmalonic acid concentration from the assumed maximum value. The oral route of administration provides a higher patient treatment adherence.

Keywords: cyanocobalamin; deficiency; oral administration; iatrogeny; vitamin B₁₂; holotranscobalamin; methylmalonic acid.

Contact: Evgeniya Valerievna Shikh; chih@mail.ru

For reference: Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B₁₂ deficiency: efficacy and safety. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-109-115

Механизмы всасывания цианокобаламина

«Кобаламин» — это термин, используемый для обозначения соединений, обладающих активностью витамина B₁₂. Основные формы витамина B₁₂ в организме человека — метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин, которые являются коферментами для метионинсинтазы и метилмалонил-КоА-мутаза соответственно. Цианокобаламин — форма кобаламина, используемая в большинстве лекарственных препаратов, — легко превращается в организме в 5-дезоксиаденозил и метилкобаламин.

В желудке соляная кислота и ферменты высвобождают витамин B₁₂ из пищи, что позволяет ему связываться с R-белками. В щелочной среде тонкого кишечника, под действием ферментов поджелудочной железы, витамин B₁₂ высвобождается из связи с R-белками и связывается с внутренним фактором — белком, секретируемым специализированными клетками в желудке. Рецепторы на поверхности тонкой кишки поглощают комплекс «внутренний фактор — витамин B₁₂». Витамин B₁₂ также может абсорбироваться путем пассивной диффузии, независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита. При применении лечебных доз этот процесс может частично происходить не только в кишечнике, но и в ротовой полости. От 1 до 5% кристаллического кобаламина, используемого для перорального (п/о) приема, поглощается путем пассивного всасывания [1].

Распространенность дефицита витамина B₁₂ среди населения оценивается примерно на уровне 3–16%, а у пожилых людей она колеблется в интервале от 10 до 20% [2, 3]. Повышение доли лиц, использующих редукционные диеты, увеличение продолжительности жизни, с одной стороны, разнообразие клинических проявлений и отсутствие четких алгоритмов лабораторной диагностики — с другой стороны, позволяют предположить, что количество пациентов с дефицитом витамина B₁₂ существенно выше.

Биомаркеры в лабораторной диагностике функционального дефицита витамина B₁₂

На практике диагностика дефицита витамина B₁₂ в основном проводится путем определения уровня кобаламина в сыворотке крови. Референсные значения составляют 200–1000 нг/л. Однако сопоставление данных клинического и лабораторного обследования показывает, что функциональный дефицит может присутствовать и при определяемом уровне кобаламина <450 нг/л. У лиц с концентраци-

ей витамина B₁₂ в пределах референсного диапазона уже могут проявляться клинические признаки его дефицита [4]. Примерами являются случаи подтвержденного клинически и с помощью магнитно-резонансной томографии тяжелого фуникулярного миелоза, при которых уровень витамина B₁₂ находился в пределах 200–450 нг/л, быстрый клинически значимый ответ наблюдался при дополнительном введении витамина B₁₂ [5]. В связи с этим необходимо признать, что в интервале от 200 до 450 нг/л тест обладает ограниченными чувствительностью и специфичностью. В этом случае необходимо проведение дополнительных лабораторных исследований.

В крови витамин B₁₂ связывается в основном с белками транскобаламином и гаптокорином. Меньшая часть витамина B₁₂, связанная с транскобаламином (около 10–25%), — **холотранскобаламин** (holo-TC) — является биодоступной и активной. При дефиците витамина B₁₂ концентрация холотранскобаламина снижается. Уровень <35 пмоль/л указывает на дефицит витамина B₁₂, а уровни от 35 до 50 пмоль/л — на пограничный субоптимальный запас. Дефицит витамина B₁₂ маловероятен при уровне >50 пмоль/л. Снижение концентрации holo-TC считается самым ранним наиболее специфичным маркером дефицита витамина B₁₂ [6].

Метилмалоновая кислота (ММК) — высокочувствительный функциональный индикатор дефицита витамина B₁₂. Повышенный ее уровень свидетельствует в пользу функционального дефицита витамина B₁₂, который может проявляться неврологическими и/или гематологическими нарушениями, возникающими несмотря на нормальный уровень кобаламина в сыворотке крови. Референсный диапазон значений для ММК сыворотки — 50–300 нмоль/л.

Определение уровня кобаламина в сыворотке крови является достаточно чувствительным методом в случаях алиментарного дефицита витамина B₁₂ и нарушения его энтерального всасывания. Определение ММК может использоваться для выявления нарушений транспорта витамина B₁₂ и внутриклеточного синтеза активного аденозилкобаламина [5, 6]. Еще одним косвенным функциональным параметром является **гомоцистеин**, уровень которого в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина B₁₂. Однако повышение уровня гомоцистеина не является специфическим маркером дефицита витамина B₁₂, поскольку его может также вызывать дефицит витамина B₆ и фолиевой кислоты [7].

Таким образом, общая концентрация в сыворотке крови сама по себе достоверно не отражает статус витамина B_{12} . Holo-TC II является биологически активной фракцией витамина B_{12} . Проведение дополнительных диагностических мероприятий, таких как определение концентраций ММК и гомоцистеина, целесообразно, если уровень витамина B_{12} и/или holo-TC является погранично низким или не согласуется с клинической картиной. Дефицит витамина B_{12} может быть исключен, если уровни ММК и гомоцистеина находятся в пределах нормы (рис. 1) [4].

Ятрогенный дефицит, вызванный применением метформина

В последние годы возрастает роль ятрогений как причин дефицита витамина B_{12} . Ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, бигуаниды являются часто назначаемыми препаратами, в ряде случаев используемыми длительно. Метформин — один из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Дефицит витамина B_{12} определяется у 14–20% пациентов, получающих метформин. Рассматривается несколько патофизиологических механизмов взаимодействия. Одна из теорий заключается в том, что метформин изменяет распределение и метаболизм витамина B_{12} в тканях, в то время как другая предполагает депонирование витамина B_{12} печенью, что приводит к уменьшению количества кобаламина, циркулирующего в сыворотке [8, 9]. В качестве возможных механизмов также рассматриваются нарушение мелкой моторики кишечника и повышение интестинальной концентрации глюкозы, что стимулирует бактериальный рост и мальабсорбцию. Большинство исследователей считают, что метформин конкурирует с кальцием на клеточной мембране и вызывает ингибирование кальций-зависимого всасывания комплекса витамина B_{12} и внутреннего фактора Кастла [10]. В пользу последней гипотезы свидетельствует тот факт, что применение кальция уменьшает выраженность метформин-индуцированного дефицита витамина B_{12} . Несколько недавних исследований показали, что снижение уровня витамина B_{12} носит дозозависимый характер [11, 12]. Риск развития этого состояния тем выше, чем дольше пациент принимает метформин. Наиболее вероятно проявление дефицита витамина B_{12} между 3 мес и 5 годами применения метформина [13], а в одном из исследований он выявлен уже через 6 нед применения метформина [9]. В 2017 г. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) сформули-

ровала новую рекомендацию по мониторингу уровня витамина B_{12} в качестве стандарта медицинской помощи пациентам, принимающим метформин (ADA, 2017/2018) [14]. Рекомендуется включить определение уровня витамина B_{12} в перечень необходимых ежегодных обследований пациентов с сахарным диабетом [15]. Стандартные п/о или внутримышечные (в/м) дозы цианокобаламина при умеренном дефиците витамина B_{12} [15], связанном с применением метформина, составляют: 1000 мкг ежедневно в течение 1 нед, после этого 1000 мкг еженедельно в течение 4–8 нед, а затем 1000 мкг ежемесячно в течение всей жизни [13].

Режимы дозирования

Традиционным способом введения препаратов при лечении дефицита витамина B_{12} является парентеральный (в/м). Наряду с наличием преимуществ, которые реализуются в основном в ситуациях, требующих оказания неотложной помощи, парентеральный способ введения лекарственных препаратов имеет и недостатки: отсутствие возможности самостоятельного введения препарата пациентом и наличие постинъекционных инфекционных осложнений, которые продолжают занимать одно из первых мест в нозологической структуре внутрибольничной заболеваемости. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев пожизненного применения препарата, актуаль-



Рис. 1. Биомаркеры дефицита витамина B_{12}

ной является разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с парентеральным введением.

Проведено сравнение эффективности п/о и в/м введения витамина B_{12} у пациентов в возрасте старше 65 лет с дефицитом цианокобаламина в сыворотке крови [16] (рис. 2). В исследовании приняли участие 283 пациента, которые были рандомизированы в две группы: п/о приема ($n=140$) и в/м введения ($n=143$). В/м витамин B_{12} вводили по следующей схеме: первые 2 нед — по 1 мг ежедневно, с 3-й по 8-ю неделю — 1 мг в неделю и с 9-й по 52-ю неделю — 1 мг в месяц. При п/о приеме применяли следующий режим дозирования: с 1-й по 8-ю неделю — 1 мг в день, с 9-й по 52-ю неделю — 1 мг в неделю. Первичная конечная точка — нормализация уровня витамина B_{12} в сыворотке (достижение концентрации ≥ 211 пг/мл). Полностью исследование завершили 229 (80,9%) пациентов. Исследование показало, что введение витамина B_{12} пациентам с дефицитом, как в/м, так и п/о, в большинстве случаев приводит к нормализации его уровня. На стартовом этапе (первые 8 нед) п/о прием не уступает по эффективности в/м введению. Различия в эффективности между путями введения были выявлены на 26-й и 52-й неделях лечения. В этот период в ряде случаев поддерживающая терапия в дозе 1 мг/мес в/м была более эффективной в отношении поддержания уровня витамина B_{12} , в то время как п/о прием 1 мг/нед имел вероятность быть на 20% менее эффективным в наиболее неблагоприятном сценарии. Предложено дифференцированно подходить к величине поддерживающей п/о дозы в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. При достижении за первые 8 нед приема уровня витамина B_{12} в сыворотке крови >380 пг/мл можно продолжить прием в дозе 1 мг/нед без последующих анализов в течение года наблюдения. При достижении уровня от 281 до 380 пг/мл можно продолжить п/о прием в дозе 1 мг/нед, но целесообразно провести анализ между 8-й и 26-й неделями, чтобы подтвердить, что уровни сохраняются. Если при лабораторном об-

следовании выявлено снижение уровня, необходимо перейти на дозу 2 мг/нед. При достижении за первые 8 нед приема в сыворотке уровня от 211 до 280 пг/мл предлагается продолжить прием в дозе 2 мг/нед.

В этом исследовании, как и в других аналогичных, частота нежелательных явлений была очень низкой и сопоставимой при п/о и в/м введении, серьезных нежелательных явлений обнаружено не было. Пациенты, принявшие участие в исследовании, отдали явное предпочтение п/о приему, что может быть решающим фактором для определения пути введения. Данное исследование является крупнейшим клиническим исследованием с самым длительным периодом наблюдения и первым, в котором, помимо уровня витамина B_{12} , оценивались клинические признаки и симптомы, качество жизни, связанное со здоровьем, приверженность лечению и предпочтения пациентов. Приверженность лечению пациентов, получавших препарат п/о, во всех контрольных точках превосходила таковую пациентов, получавших препарат в/м: на 8-й неделе — 97,8% против 93,8%; на 52-й неделе — 98,2% против 94,0%. В общей сложности 83,4% пациентов предпочли п/о путь введения. Предпочтения, выраженные пациентами, относились к их потенциальному выбору независимо от пути введения, которым они получали препарат в данном исследовании.

Три клинических исследования, описанные в Кокрейновском систематическом обзоре [17], имели продолжительность от 3 до 4 мес и включали в общей сложности 153 пациента. В одном из исследований у пациентов, получавших витамин B_{12} п/о, через 3 мес его уровни нормализовались у 20 человек из 30 (66,7%), по сравнению с 27 из 30 (90%) среди пациентов, получавших препарат в/м. В другом исследовании у пациентов, получавших витамин B_{12} п/о, через 4 мес уровни витамина B_{12} нормализовались у всех 18 (100%) пациентов, в сравнении с 10 из 14 пациентов (71,4%), получавших препарат в/м. В обоих исследованиях различия не были статистически значимыми [18].

Результаты опубликованных исследований [19, 20] продолжительностью 24 мес с участием 26 пациентов, подвергшихся тотальной резекции желудка, показали, что п/о прием витамина B_{12} в дозе 1 мг/сут привело к нормализации и сохранению его уровня в сыворотке крови в референсных пределах при определении через 6, 12, 18 и 24 мес. В течение первых 12 мес наблюдалось прогрессирующее повышение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови, который после этого оставался стабильным.

Проведено параллельное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование [21] с целью определения минимальной п/о дозы цианокобаламина, необходимой для нормализации биохимических маркеров у пожилых людей с умеренным дефицитом витамина B_{12} [сохранение в сыворотке крови от 100

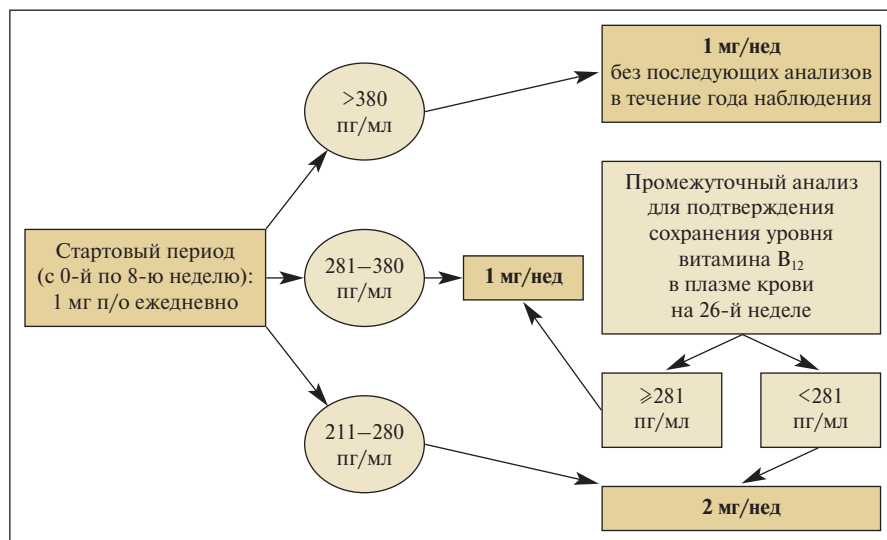


Рис. 2. Дизайн исследования OB_{12} [16]
Fig. 2. OB_{12} Study design

до 300 пмоль/л (135–406 пг/мл)] и уровнем ММК $\geq 0,26$ мкмоль/л. Оценено влияние ежедневных п/о доз 2,5; 100; 250; 500 и 1000 мкг цианокобаламина, вводимых в течение 16 нед, на снижение концентрации ММК, уровня общего гомоцистеина в плазме и абсолютное увеличение концентраций витамина B_{12} и holo-ТС. Используемые дозы охватывают весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы. Целью исследования было определение п/о дозы цианокобаламина, которая вызывает снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального снижения. В исследовании приняли участие 120 человек в возрасте старше 70 лет. Пациенты с анемией, хирургическими вмешательствами, а также заболеваниями желудка или тонкого кишечника в исследование не включались, как и лица, которые сообщили о текущем использовании витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, кобаламин или пиридоксина гидрохлорид, либо получающие инъекции кобаламина. Одновременное применение препаратов, которые, как известно, влияют на всасывание витамина B_{12} (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов и метформин), было разрешено, если прием препарата был начат за 3 мес до включения в исследование и прием планировалось продолжать в течение всего периода исследования. Результаты исследования показали, что применение цианокобаламина в суточных п/о дозах 2,5; 100; 250; 500 и 1000 мкг ассоциировано со средним снижением концентрации ММК в плазме крови на 16; 16; 23; 33 и 33% соответственно. Суточные дозы цианокобаламина от 500 до 1000 мкг вызвали снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения.

Анализ подгруппы участников с более выраженным дефицитом витамина B_{12} (уровень ММК $>0,32$ мкмоль/л в исходном состоянии, присутствующей у 67 участников) показал, что более высокая суточная доза — 1000 мкг/сут — обеспечивает 80% максимального снижения уровня ММК, а доза 500 мкг/сут позволяет достигнуть 80% максимального повышения уровней holo-ТС.

Данные одного из исследований продемонстрировали сравнительную эффективность влияния ежедневного приема витамина B_{12} в дозах 25; 100 и 1000 мкг в течение 6 нед на его концентрацию в сыворотке крови и уровень ММК в плазме у 23 пожилых людей, у которых концентрация витамина B_{12} до лечения была <221 пмоль/л (299 пг/мл) в сочетании с концентрацией ММК $>0,27$ мкмоль/л. Результаты исследования показали, что ежедневное применение 25 или 100 мкг цианокобаламина снижало, но не нормализовало уровень ММК. Для нормализации уровня витамина B_{12} в сыворотке и концентрации ММК требовалась суточная доза цианокобаламина 1000 мкг [22].

Безопасность применения терапевтических доз витамина B_{12}

Избыточное потребление или лечение дефицита витамина B_{12} в/м инъекциями, которое проводится в мире более полувека, считается безопасным, поскольку это соединение водорастворимо. С одной стороны, известно, что витамин B_{12} при п/о приеме обладает низкой биодоступностью,

что связано со сложным механизмом его всасывания в желудочно-кишечном тракте, с другой — известно, что избыток водорастворимых витаминов выводится из организма с мочой [23]. Тем не менее опубликовано несколько сообщений о связи между повышением концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови и повышенным риском рака легких и/или смерти [24–26].

При этом необходимо отметить, что причинно-следственная связь между концентрацией витамина B_{12} в сыворотке крови и последующими заболеваниями или смертью не была продемонстрирована ни в одном из исследований [27, 28].

Анализ материалов исследования Инициативы по охране здоровья женщин (Women's Health Initiative, WHI) у женщин в постменопаузе не выявил связи между потреблением витамина B_{12} и риском развития рака легких [25].

В рамках Национального обследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) — долгосрочного эпидемиологического исследования в США — проведена оценка связи между уровнем витамина B_{12} в сыворотке крови и смертностью с помощью модели пропорционального риска Кокса с поправкой на ряд соответствующих демографических факторов и факторов образа жизни, а также сопутствующей патологии, которая влияет на исход заболевания [29].

В исследование были включены жители США в возрасте старше 18 лет, участвовавшие в непрерывных циклах обследования NHANES с 1999–2000 по 2013–2014 гг., у которых концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови оценивалась на исходном уровне. В общей сложности в обследовании были включены 82 091 человек, из них 47 279 приняли участие в последующем наблюдении, в котором оценивалась смертность. Из исследования были исключены 974 женщины, которые сообщили о беременности или кормлении грудью. Конечная популяция исследования — 24 262 участника (средний возраст — 48 ± 19 лет; 50,1% мужчин и 49,9% женщин). Средняя продолжительность наблюдения составила 109 мес (диапазон от 1 до 201 мес). В день переписи населения, 31 декабря 2015 г., 3023 участника были признаны умершими (12,5%). Продemonстрировано, что концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови <140 пмоль/л были связаны с небольшим увеличением смертности от всех причин [относительный риск (ОР) 1,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,78; $p=0,011$] и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ; ОР 1,64; 95% ДИ 1,08–2,47; $p=0,020$). Аналогичным образом, концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови >700 пмоль/л были связаны только с увеличением сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,45; 95% ДИ 1,01–2,06; $p=0,042$).

Также в ходе исследования установлено, что участники с диагнозом артериальной гипертензии, дислипидемии, ССЗ и рака чаще использовали биологически активные добавки (БАД), содержащие витамин B_{12} . Высокое потребление витамина B_{12} в виде добавок не было связано с каким-либо неблагоприятным влиянием на смертность и, следовательно, может считаться безопасным. В общей сложности 7877 участников сообщили о п/о использовании добавок, содержащих витамин B_{12} . У этой когорты обследуемых чаще выявлялись следующие заболевания: артериальная гипертензия (35,7% против 28,8%), гиперли-

пидемия (35,6% против 29,2%), ССЗ (34,1% против 30,8%) и рак (44,8% против 29,9%), во всех случаях $p < 0,001$. Более высокое потребление витамина B_{12} в виде БАД коррелировало с более высокими концентрациями витамина B_{12} в сыворотке крови. Ни одна из скорректированных моделей расчета пропорциональных рисков Кокса не показала увеличения смертности в связи с приемом БАД, содержащих витамин B_{12} .

Исследование, проведенное в Финляндии, показало связь между самым низким тертилем концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови и риском смерти из-за сосудистых событий или деменции. Опубликованные данные подтверждают, что дефицит витамина B_{12} предрасполагает к повышению заболеваемости и риску смерти от ССЗ или диабета у взрослых [30]. Исследователями выдвигается гипотеза о том, что при низком уровне витамина B_{12} в сыворотке крови происходит ускоренное укорочение теломера, что может быть вызвано повышением концентрации гомоцистеина и является прогностически неблагоприятным фактором [31]. С момента введения обязательного обогащения пищевых продуктов фолиевой кислотой в США в 1998 г. дефицит витамина B_{12} стал ведущей модифицируемой причиной повышенного уровня гомоцистеина в популяции.

Заключение

Наличие у цианокобаламина способности абсорбироваться путем пассивной диффузии независимо от внутреннего фактора и других основных причин дефицита открывает перспективу использования терапевтических

доз п/о. Сравнительные клинические исследования применения цианокобаламина показали не меньшую эффективность п/о пути введения по сравнению с парентеральным. Учитывая необходимость длительного, а в ряде случаев — пожизненного применения цианокобаламина, актуальна разработка режимов дозирования п/о лекарственных форм, сопоставимых по эффективности с парентеральным введением. Применение биомаркеров функционального дефицита витамина B_{12} : определение его уровня, а также уровней хо-ТС, ММК, гомоцистеина позволили установить, что наиболее эффективна суточная доза 1000 мкг, которая на стартовом этапе не уступает по эффективности в/м введению. В результате проведения крупного клинического исследования с контролем биохимических маркеров, оценкой динамики клинических симптомов, качества жизни, связанного со здоровьем, приверженности лечению и предпочтений пациентов, предложена схема дифференцированного подхода к величине поддерживающей п/о дозы 1000–2000 мкг/сут в зависимости от результата, полученного на стартовом этапе терапии. В сравнительных исследованиях, охватывающих весь возможный спектр от рекомендуемой диетической нормы до обычно используемой при инъекциях кобаламина дозы, показано, что суточная п/о доза 1000 мкг является оптимальной для нормализации уровня витамина B_{12} в сыворотке крови и вызывает снижение концентрации ММК в плазме крови на 80–90% от предполагаемого максимального значения. При необходимости проведения длительной курсовой терапии п/о путь введения является предпочтительным и способствует повышению комплаентности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, et al. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. *Int J Lab Hematol*. 2009 Feb;31(1):1-8. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01115.x
- Andres E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1154-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.026
- Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Jan;43(1):32-40. doi: 10.1002/jpen.1440. Epub 2018 Sep 2.
- Hannibal L, Lysne V, Monsen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B_{12} deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016 Jun 27;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027. eCollection 2016.
- Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B_{12} — Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 2013 Dec 12;5(12):5031-45. doi: 10.3390/nu5125031
- Naik S, Mahalle N, Bhide V. Identification of vitamin B_{12} deficiency in vegetarian Indians. *Brit J Nutr*. 2018 Mar;119(6):629-35. doi: 10.1017/S0007114518000090. Epub 2018 Feb 15.
- Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin B_{12} status: modifications for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chim Lab Med*. 2015 Jul;53(8):1215-25. doi: 10.1515/cclm-2014-0818
- Aroda V, Edelstein S, Goldberg R, et al. Long-term metformin use and vitamin B_{12} deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754. Epub 2016 Feb 22.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B_{12} deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-27. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008. Epub 2016 Apr 26.
- Schrier S. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B_{12} and folate deficiency. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>
- Kang D, Yun JS, Ko SH, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B_{12} deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10):e109878. doi: 10.1371/journal.pone.0109878. eCollection 2014.
- Beulens J, Hart H, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015 Feb;52(1):47-53. doi: 10.1007/s00592-014-0597-8. Epub 2014 Jun 8.
- Herbert L, Ribar A, Mitchell S, et al. Discovering metformin-induced vitamin B_{12} deficiency in patients with type 2 diabetes in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019 Oct 20;33(2):174-80. doi: 10.1097/JXX.0000000000000312
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;41 Suppl 1. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/D_C_41_S1_Combined.pdf
- Kancherla V, Elliott J, Patel B, et al. Long-term metformin therapy and monitoring for vitamin B_{12} deficiency among older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2017 May;65(5):1061-6. doi: 10.1111/jgs.14761. Epub 2017 Feb 9.

16. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB₁₂). *BMJ Open*. 2020 Aug 20;10(8):e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687
17. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 15;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3
18. Saraswathy AR, Dutta A, Simon EG, et al. Sa1100 randomized open label trial comparing efficacy of oral versus intramuscular vitamin B₁₂ supplementation for treatment of vitamin B₁₂ deficiency. *Gastroenterology*. 2012;142:S-216.
19. Moleiro J, Mao de Ferro S, Ferreira S, et al. Efficacy of long-term oral vitamin B₁₂ supplementation after total gastrectomy: results from a prospective study. *GE Port J Gastroenterol*. 2018 Apr;25(3):117-22. doi: 10.1159/000481860. Epub 2017 Nov 8.
20. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Dangur R, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B₁₂ for the treatment of patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Drug Deliv Transl Res*. 2019 Jun;9(3):625-30. doi: 10.1007/s13346-018-00613-y
21. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B₁₂ deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1167-72. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167
22. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Nov;50(11):1789-95. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50506.x
23. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3:17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
24. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, et al. Is high vitamin B₁₂ status a cause of lung cancer? *Int J Cancer*. 2019 Sep 15;145(6):1499-503. doi: 10.1002/ijc.32033. Epub 2019 Jan 15.
25. Brasky TM, Ray RM, Navarro SL, et al. Supplemental one-carbon metabolism related B vitamins and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Int J Cancer*. 2020 Sep 1;147(5):1374-84. doi: 10.1002/ijc.32913. Epub 2020 Feb 25.
26. Flores-Guerrero JL, Minovic I, Groothof D, et al. Association of plasma concentration of vitamin B₁₂ with all-cause mortality in the general population in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1919274. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19274
27. Robinson DJ, O'Lunaigh C, Tehee E, et al. Vitamin B₁₂ status, homocysteine and mortality amongst communitydwelling Irish elders. *Ir J Med Sci*. 2011 Jun;180(2):451-5. doi: 10.1007/s11845-010-0639-3. Epub 2010 Nov 13.
28. Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Serum homocysteine and folate but not vitamin B₁₂ are predictors of CHD mortality in older adults. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Dec;19(6):1420-9. doi: 10.1177/1741826711424568. Epub 2011 Sep 29.
29. Bruce HR, Wolfenbutter M, Heiner-Fokkema R, et al. Relationship between serum B₁₂ concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med*. 2020 Oct 9;18(1):307. doi: 10.1186/s12916-020-01771-y
30. Rafnsson SB, Saravanan P, Bhopal RS, et al. Is a low blood level of vitamin B₁₂ a cardiovascular and diabetes risk factor? A systematic review of cohort studies. *Eur J Nutr*. 2011 Mar;50(2):97-106. doi: 10.1007/s00394-010-0119-6. Epub 2010 Jun 29.
31. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber M, et al. Telomere length, vitamin B₁₂ and mortality in persons undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 6;11(17):7083-97. doi: 10.18632/aging.102238. Epub 2019 Sep 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». 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 Woerwagpharma. 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.

Ших Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>
 Сизова Ж.М. <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>
 Астаева М.О. <https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>

Клиническое наблюдение случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления

Полынникова А.К.¹, Зиновьева О.Е.¹, Солоха О.А.^{1,2}, Мисюряева Е.В.²

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

^{1,2}119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) — редкое наследственное заболевание, дебютирующее на втором-третьем десятилетии жизни и характеризующееся повторяющимися эпизодами компрессионных невропатий. В большинстве случаев развитие ННСПС обусловлено повреждением гена в области хромосомы 17p11.2-12, кодирующего синтез белка периферического миелина 22 (peripheral myelin protein 22, PMP22). Представлено клиническое наблюдение пациента 43 лет с ННСПС, подтвержденной результатами молекулярно-генетического исследования. Заболевание проявлялось рецидивирующими эпизодами слабости разгибателей стоп и/или гипестезией по наружной поверхности кистей и предплечий, которые возникали вследствие длительного удержания фиксированной позы, а также без очевидного провоцирующего фактора. Описаны характерные клинические, электрофизиологические, нейросонографические проявления болезни.

Ключевые слова: наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления; рецидивирующие невропатии; локальное нарушение проведения возбуждения; площадь поперечного сечения нерва; дизиммунные невропатии; перекрестный синдром; эрготерапия.

Контакты: Анастасия Константиновна Полынникова; polynnikova94@mail.ru

Для ссылки: Полынникова АК, Зиновьева ОЕ, Солоха ОА, Мисюряева ЕВ. Клиническое наблюдение случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-116-122

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report

Polynnikova A.K.¹, Zinovyeva O.E.¹, Solokha O.A.^{1,2}, Misyuryaeva E.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine and ²A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is a rare hereditary disorder characterized by recurrent episodes of nerve compression. The first attack usually occurs in the second or third decade of life. In the majority of cases, HNPP is associated with a mutation at chromosome 17p11.2-12 comprising the gene encoding peripheral myelin protein 22 (PMP22). Here we present a case report of a 43-year-old male with HNPP confirmed by DNA testing. The patient complained of recurrent episodes of bilateral foot extensor muscles weakness and/or hyperesthesia on the outer surface of the hands and forearms, which started after a prolonged posture maintaining and without evident precipitating factors. We also describe typical clinical, electrophysiological, and nerve ultrasound characteristics of the disease.

Keywords: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; recurrent neuropathies; local conduction block; nerve cross-sectional area; dysimmune neuropathies; cross syndrome; occupational therapy.

Contact: Anastasia Konstantinovna Polynnikova; polynnikova94@mail.ru

For reference: Polynnikova AK, Zinovyeva OE, Solokha OA, Misyuryaeva EV. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-116-122

Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, к основным клиническим проявлениям которого относятся рецидивирующие моторно-сенсорные мононевропатии, обусловленные ком-

прессией в анатомически узких каналах и травмами периферических нервов [1–3]. В 80% случаев заболевание обусловлено делецией в области хромосомы 17p11.2-12, захватывающей область гена PMP22 [4]. В 20% случаев возможны точечные мутации [1, 5]. Клинический дебют болезни наи-

более часто приходится на второе или третье десятилетие жизни. Распространенность ННСПС составляет 5–16 случаев на 100 тыс. населения [5].

История изучения заболевания ведет начало с 1899 г., когда Г.И. Россолимо впервые описал ННСПС как самостоятельное заболевание. В 1947 г. голландский невролог de Jong сообщил о семье из четырех человек, в трех поколениях которой наблюдалась рецидивирующая невропатия малоберцовых нервов. Автор связал развитие болезни с характерным видом физической нагрузки, а именно — со сбором картофеля в положении «на корточках», в связи с чем заболевание получило название «паралич копальщиков клубней». Генетическая природа заболевания впервые была установлена в 1993 г. Р. Chance и соавт. [4].

Несмотря на длительную историю изучения ННСПС и большое количество публикаций в мировой научной литературе, в настоящее время отсутствуют общепринятые диагностические критерии этого заболевания, что зачастую затрудняет постановку клинического диагноза. Остается актуальным вопрос оптимальной тактики ведения пациентов с ННСПС.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Л., 43 лет, поступил в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета с жалобами на слабость мышц стоп, преимущественно справа, «шлепание» правой стопы при ходьбе; «похудание» голеней, стоп и кистей; ощущение онемения в IV–V пальцах кистей и по наружной поверхности голеней и стоп.

Из анамнеза известно, что в возрасте 20 лет пациент впервые отметил эпизоды слабости и онемения в левой кисти, которые возникали после ночного сна и при занятиях с гантелями. В возрасте 22 лет при прохождении медицинской комиссии была обнаружена слабость мышц левой кисти, которая затем самостоятельно регрессировала. В дальнейшем двигательные и чувствительные нарушения в руках протекали с периодами обострений и спонтанных ремиссий. За медицинской помощью не обращался. В возрасте 34 лет пациент отметил периодическое появление слабости в мышцах стоп, которое, однако, не дезадаптировало его в повседневной жизни и самостоятельно регрессировало в течение нескольких дней. За два года до последней госпитализации в КНБ остро без видимых причин развилась слабость в левой стопе, которая сохранялась 3–4 мес, сопровождалась гипотрофией мышц стопы и голени, а затем регрессировала. Пациент обратил внимание на сезонный характер нарастания симптомов: эпизоды слабости и онемения в конечностях имели максимальную частоту и выраженность в период с марта по сентябрь.

На протяжении всего указанного времени пациент наблюдался в различных медицинских учреждениях с диагнозами: «рассеянный склероз», «болезнь двигательного нейрона», «туннельная невропатия», «остеохондроз позвоночника». Проводилось лечение препаратами альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В — без эффекта. С целью верификации диагноза и определения тактики лечения в августе 2018 г. пациент впервые поступил в КНБ. При поступлении предъявлял жалобы на слабость в ногах, развившуюся после длительного пребывания в фиксированном положении (заснул с перекинутыми через подлокотник дивана ногами).

В неврологическом статусе: снижение сухожильных и периостальных рефлексов верхних конечностей, более выраженное слева; отсутствие коленных рефлексов, снижение ахилловых рефлексов; болевая гипестезия по наружной поверхности кистей и предплечий, а также по наружной поверхности голеней и стоп; снижение вибрационной чувствительности в стопах (1–2 балла), на уровне коленных суставов (5–6 баллов), на уровне гребней подвздошных костей (8 баллов); неустойчивость в пробе Ромберга. Сила в проксимальных и дистальных группах мышц конечностей была достаточной (5 баллов). Однако обращало на себя внимание наличие гипотрофии мышц голеней, межкостных мышц кистей, тенара и гипотенара, деформация стоп по типу «полной стопы».

При сборе наследственного анамнеза было установлено, что у родственников пациента наследственные нервно-мышечные заболевания не выявлялись.

С учетом клинической картины проводилась дифференциальная диагностика между наследственными и приобретенными асимметричными невропатиями.

При исследовании цереброспинальной жидкости определялся ее нормальный состав. Проведена электронейромиография (ЭНМГ) с исследованием локтевого, срединного, малоберцового нервов, по результатам которой выявлено поражение моторных и сенсорных волокон исследованных нервов с признаками миелопатии и аксонопатии, более выраженное в нижних конечностях (табл. 1).

На основании данных анамнеза (дебют заболевания в возрасте 20 лет, возникновение слабости в конечностях после пребывания в фиксированной позе), результатов неврологического осмотра (асимметричная гипотрофия мышц голеней и кистей), данных ЭНМГ-исследования (аксонально-демиелинизирующее поражение нервов конечностей) обсуждался диагноз одной из форм наследственных асимметричных моторно-сенсорных невропатий. По результатам молекулярно-генетического исследования мутаций в исследованных генах не было выявлено.

Через 6 мес пациент был повторно госпитализирован в КНБ с жалобами на слабость и ощущение онемения в левых конечностях. При неврологическом осмотре отмечалось снижение силы в разгибателях левой стопы и мышцах кисти до 4 баллов (в правых конечностях — 5 баллов). Выявлено снижение сухожильных и периостальных рефлексов верхних конечностей; отсутствие коленных и ахилловых рефлексов с двух сторон, гипестезия по наружной поверхности кистей и предплечий, по наружной поверхности голеней и стоп, снижение вибрационной чувствительности до уровня гребней подвздошных костей.

Выполнена игольчатая электромиография (ЭМГ), результаты которой позволили объективизировать нервальный уровень поражения с отсутствием признаков текущей денервации (табл. 2).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) периферических нервов обнаружено умеренное утолщение проксимальных отделов срединного и локтевого нервов слева с увеличением первичных корешков на уровне C_{VI} и C_V и умеренным утолщением малоберцового нерва на уровне коленного сустава с равномерным расширением пучковых структур. По шкале UPSS (Ultrasound Pattern Sum Score) — 5 баллов. Выполнено повторное исследование цереброспинальной жидкости, не выявившее патологических отклонений.

На основании клинической картины (волнообразно прогрессирующее течение заболевания с периодами ремиссий и обострений), результатов инструментальных методов исследования (диффузная демиелинизация по данным ЭНМГ, пролонгированное увеличение площади поперечного сечения — ППС — пораженных нервов по данным УЗИ), а также отрицательных результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз дистальной моторно-сенсорной демиелинизирующей полиневропатии дизиммунного генеза. Назначена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном из расчета 1 мг/кг массы тела (70 мг/сут), чередуя с дозой 32 мг/сут, которую пациент получал в течение 3 мес. Положительного эффекта от про-

водимой терапии не отмечалось, метилпреднизолон был отменен.

Пациент вновь госпитализирован в КНБ для уточнения диагноза.

В неврологическом статусе — гипотрофия мышц голей, более выраженная справа, деформация стоп по типу *res cavius*, гипотрофия межкостных мышц кистей, тенара и гипотенара, более выраженная справа. Отмечались слабость межкостных мышц, разгибателей пальцев рук (справа до 3 баллов, слева до 4 баллов), слабость разгибателей стопы и большого пальца (слева до 3 баллов, справа до 2 баллов). Сила сгибателей стоп была достаточной. Отмечалась гипестезия по наружной поверхности кистей и предплечий, а также гипестезия по наружной поверхности голей и стоп. Положительный симптом Тинеля в области кубитального канала слева. Снижение вибрационной чувствительности до уровня гребней подвздошных костей. Обращали на себя внимание походка пациента с элементами «степпаяжа», затруднение при вставании на пятки.

В динамике проведены электрофизиологическое и нейросонографическое исследования нервов конечностей. Результаты ЭНМГ: при исследовании левого срединного нерва выявляется поражение моторных волокон на протяжении и сенсорных волокон по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу. При исследовании нервов нижних конечностей — поражение моторных волокон малоберцовых нервов по смешанному аксонально-демиелинизирующему типу. Сенсорные ответы при исследовании нервов нижних конечностей не получены, что свидетельствует о грубом аксональном поражении сенсорных волокон нервов (рис. 1–4; см. табл. 1). В целом отмечалась отрицательная динамика в виде усугубления аксонального поражения и ухудшения проводимости по моторным волокнам левого малоберцового и левого срединного нервов.

При проведении УЗИ отмечалось умеренное утолщение проксимальных отделов срединного и локтевого нервов слева с увеличением первичных корешков на уровне C_{VI} и C_V и умеренным утолщением малоберцового нерва на уровне коленного сустава с равномерным расширением пучковых структур. Выявлены УЗИ-признаки карпального и кубитального туннельных синдромов с пролонгацией изменений проксимальнее анатомических каналов. При исследовании срединного нерва — увеличение ППС на уровне карпального канала справа до 17 мм², слева до 15 мм² (норма — 11,1 мм²). Локтевые нервы на

Таблица 1. Динамика ЭНМГ-показателей пациента Л.

Table 1. Follow-up of NCS parameters in patient L.

Показатель	Август 2018 г.			Июль 2019 г.		
<i>N. medianus sin.:</i>	Запястье	Предплечье	Плечо	Запястье	Предплечье	Плечо
A1, мВ	5,8	5,7	6,9	2,9	2,1	2,1
ДЛ, мс	6,4			5,8		
СРВ, м/с	47,8	36,5		44	45	
A _{сенс.} , мкВ	3,0			5,0		
СРВ _{сенс.} м/с	21			23		
<i>N. peroneus sin.:</i>	Лодыжка	Голень	Подколенная ямка	Лодыжка	Голень	Подколенная ямка
A1, мВ	1,7	0,7	0,9	0,7	0,3	0,1
ДЛ, мс	2,7			2,5		
СРВ, м/с	33	33		32	24,6	
A _{сенс.} , мкВ	Не регистрируется			Не регистрируется		
<i>N. ulnaris sin.:</i>	Запястье	Пред- плечье	Локоть	Плечо	н/д	
A1, мВ	7,5	6,7	4,6	3,8	н/д	
ДЛ, мс	3,5			н/д		
СРВ, м/с	47,4	22,0	45,0	н/д		
A _{сенс.} , мкВ	3,0			н/д		
СРВ _{сенс.} , м/с	32,5			н/д		
<i>N. peroneus dex.:</i>	н/д			Лодыжка	Голень	Подколенная ямка
A1, мВ	н/д			0,3	0,2	0,2
ДЛ, мс	н/д			4,3		
СРВ, м/с	н/д			38	21	
A _{сенс.} , мкВ	н/д			Не регистрируется		

Примечание. A1 — амплитуда негативной фазы М-ответа при стимуляции нерва в дистальной точке (мВ); ДЛ — дистальная латентность; СРВ — скорость распространения возбуждения по моторным волокнам нерва; A_{сенс.} — амплитуда чувствительного потенциала; СРВ_{сенс.} — скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам; н/д — нет данных (показатель не исследовался). Жирным шрифтом выделены измененные показатели.

уровне локтевого сустава: справа ППС до 11 мм², слева – 9 мм² (норма – 13,2 мм²). UPSS – 5 баллов. В сравнении с проведенным ранее УЗИ нервов отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения ППС срединного и локтевого нервов на уровне средней трети плеча, а также УЗИ-признаков карпального и кубитального туннельных синдромов.

Таким образом, дебют заболевания в молодом возрасте, рецидивирующие асимметричные парезы разгибателей стоп, гипестезия по наружной поверхности кистей и предплечий, возникающие после длительного пребывания в фиксированной позе, а также без очевидного провоцирующего фактора, данные нейрофизиологического и нейросонографического исследований свидетельствовали в пользу ННСПС.

Пациенту повторно проведено молекулярно-генетическое исследование. Обнаружена делеция экзона 2–5 гена RMR22 в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз ННСПС.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики в случаях множественных асимметричных мононевропатий. Следует рассматривать широкий круг неврологических и системных заболеваний, при которых они могут встречаться, к их числу относятся и ННСПС.

Наиболее распространенные клинические проявления мононевропатий при ННСПС включают (в порядке убывания частоты): компрессию малоберцового нерва в фибулярном канале, локтевого нерва в кубитальном канале, срединного нерва в карпальном канале [5–8]. Выделяют следующие фенотипические варианты ННСПС [5]:

1. Классический вариант с типичными эпизодами рецидивирующих мононевропатий.
2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорно-моторная невропатия (MADSAM), подобное синдрому Гийена–Барре развитие.

Таблица 2. Данные, полученные при игольчатой ЭМГ пациента Л.
Table 2. EMG results in patient L.

Средняя длительность ПДЕ, мс	Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ	Максимальная амплитуда ПДЕ, мкВ	Полифазные ПДЕ	Спонтанная активность
<i>M. interosseus dorsalis I dext.</i>				
8,4 (–16% при норме $\pm 12\%$)	1805 (норма – 700–1000)	4007 (норма – 1500)	50% (норма <10%)	ПФ, ПОВ, ПФц – отсутствуют
<i>M. tibialis anterior sin.</i>				
11,6 (норма)	2336,2 (норма – 700–1000)	5126 (норма – 1500)	25% (норма <10%)	То же
<i>M. quadriceps femoris</i>				
8,9 (–23% при норме $\pm 12\%$)	1746,8 (норма – 350–600)	2745 (норма – 1500)	30% (норма <10%)	« »

Примечание. ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ПФ – потенциалы фибрилляций; ПОВ – положительные острые волны; ПФц – потенциалы фасцикуляций.

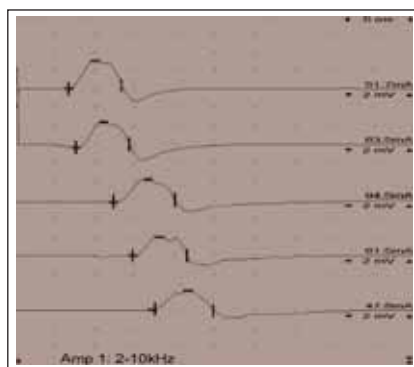


Рис. 1. ЭНМГ-изображение: левый срединный нерв, моторные волокна (июль 2019 г.)
Fig. 1. Nerve conduction study (NCS): Left median nerve: motor fibers (July 2019)

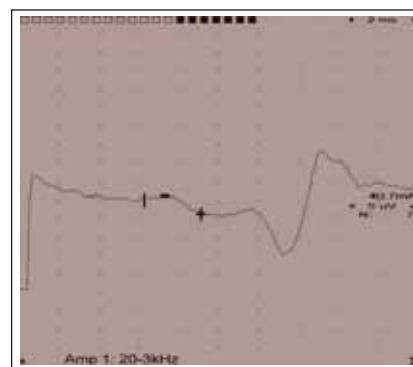


Рис. 2. ЭНМГ-изображение: левый срединный нерв, сенсорные волокна (июль 2019 г.)
Fig. 2. NCS: Left median nerve: sensory fibers (July 2019)

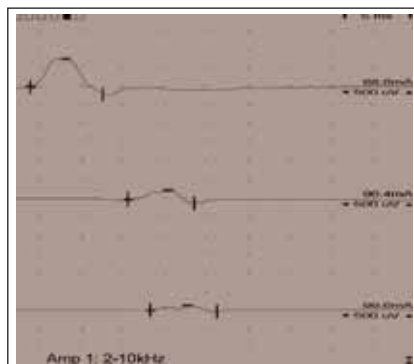


Рис. 3. ЭНМГ-изображение: левый малоберцовый нерв, моторные волокна (июль 2019 г.)
Fig. 3. NCS: Left peroneal nerve: motor fibers (July 2019)

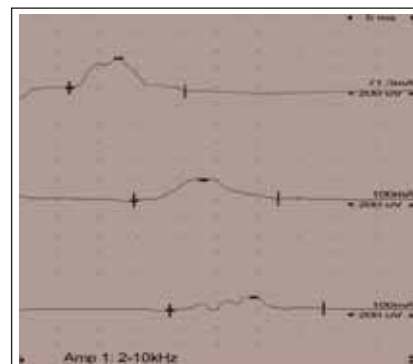


Рис. 4. ЭНМГ-изображение: правый малоберцовый нерв, моторные волокна (июль 2019 г.)
Fig. 4. NCS: Right peroneal nerve: motor fibers (July 2019)

3. Рецидивирующая или хроническая сенсорная невропатия.
4. Множественная мононевропатия. Данную форму ННСПС необходимо дифференцировать с мультифокальной моторной невропатией. Для последней характерно поражение двигательных нервов конечностей с наличием множественных блоков проведения в местах, нетипичных для туннельных невропатий, выявляемых при ЭНМГ.
5. Олигосимптомный вариант. Может имитировать любой вид туннельной невропатии, радикулопатию, паралич Белла.
6. Бессимптомный вариант. Его наличие предполагается у 40% и более больных ННСПС.

Сложность описанной клинической ситуации обусловлена тем, что при первом обращении пациента в КНБ при оценке неврологического статуса двигательного дефекта обнаружено не было. Предположить диагноз ННСПС позволили анамнестические данные, свидетельствовавшие о рецидивирующих парезах, провоцируемых компрессией нервов конечностей, наличие типичных анамнестических сведений (имеющийся факт компрессии). Следует отметить, что случаи с отсутствием двигательных и сенсорных нарушений на момент обращения нередко рассматриваются в рамках психогенных неврологических расстройств. Однако выявляемые при инструментальных исследованиях изменения периферических нервов опровергают данное предположение.

Для ННСПС характерен ряд нейрофизиологических феноменов. Ключевым электрофизиологическим признаком является множественное разной степени выраженности локальное нарушение проведения возбуждения по нервам в местах, типичных для их компрессии: на уровне лучезапястных суставов (карпальные каналы), локтевых суставов (кубитальные каналы), коленных суставов (фибулярные каналы) [10–12]. Возможно наличие признаков демиелинизации в клинически интактных нервах [1]. Выявленные у наблюдаемого пациента нарушения проводимости по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей при ЭНМГ-исследовании следует рассматривать не как демиелинизацию, а как «дисмиелинопатию», поскольку дефект периферического миелина в случаях ННСПС генетически обусловлен.

У наблюдаемого пациента при ЭНМГ (см. табл. 1 и рис. 1–4) отмечались диффузное снижение скорости распространения возбуждения, увеличение дистальной латенции, деформация моторных ответов, что свидетельствовало о распространенном дефекте периферического миелина исследованных нервов при отсутствии четких признаков туннельных невропатий, и это затруднило определение нозологической принадлежности.

К дополнительным методам диагностики наследственных невропатий, в том числе ННСПС, относится нейросонографическое исследование нервов. При УЗИ обнаруживаются фокальные изменения в виде увеличения ППС клинически пораженных нервов, выходящие за пределы анатомически узких каналов. В редких случаях при ННСПС выявляется распространенное увеличение ППС нервов, не превышающее 30% от границы нормальных значений, в сочетании с фокальным утолщением нерва в анатомически узком канале [13–15].

У наблюдаемого пациента отмечались УЗ-признаки карпального и кубитального туннельных синдромов с пролонгацией изменений проксимальнее анатомических каналов. Оценка по шкале UPSS — 5 баллов, что могло соответствовать мультифокальной моторной невропатии или MADSAM.

С учетом волнообразно прогрессирующего течения заболевания, диффузного снижения функции проводимости периферических нервов по данным ЭНМГ, увеличения ППС исследуемых нервов по данным УЗИ и количества баллов по UPSS, а также отсутствия мутаций, характерных для наследственных моторно-сенсорных полиневропатий, первоначально пациенту был поставлен диагноз «дистальная моторно-сенсорная демиелинизирующая полиневропатия дизиммунного генеза». Была предпринята попытка лечения глюкокортикоидами — без эффекта, в связи с чем препарат был отменен. Неэффективность глюкокортикоидов заставила вернуться к диагностическому поиску.

Ведущим неврологическим синдромом у пациента была множественная асимметричная моторно-сенсорная мононевропатия демиелинизирующего характера. Данный синдром отмечается при различных неврологических заболеваниях, с которыми необходимо дифференцировать ННСПС (наследственные и ненаследственные демиелинизирующие невропатии). Среди наследственных невропатий сходную клиническую картину имеет наследственная моторно-сенсорная невропатия (НМСН) 1А типа. В случае нашего пациента дифференциальная диагностика с НМСН 1А типа была актуальна по следующим причинам: при осмотре обращали на себя внимание деформация стоп по типу «полной стопы», диффузное снижение скорости по двигательным и чувствительным волокнам нервов по данным ЭНМГ. Однако выраженная асимметрия двигательных и чувствительных нарушений, отсутствие характерных мутаций при молекулярно-генетическом исследовании позволили исключить данный вариант наследственной невропатии. Среди ненаследственных демиелинизирующих невропатий необходимо проводить дифференциальную диагностику с приобретенной мультифокальной демиелинизирующей сенсорно-моторной невропатией, парапротеинемической невропатией, а также с туннельными невропатиями, возникающими на фоне состояний, предрасполагающих к компрессии нервов (гипотиреоз, сахарный диабет, акромегалия, системные ревматические заболевания) [16].

Особый интерес представляют случаи сочетания наследственных невропатий с приобретенными иммуноопосредованными невропатиями. Встречаются отдельные описания клинических случаев развития синдрома Гийена–Барре на фоне имеющейся наследственной моторно-сенсорной невропатии, а также ассоциации НМСН и ХВДП, ННСПС и ХВДП [17].

Предполагается, что наличие генетически обусловленной невропатии, в частности ННСПС, может стать предрасполагающим фактором для развития дизиммунных невропатий. Сформулирована гипотеза, что белок, кодируемый мутантным геном, может быть воспринят иммунной системой как антиген и стать причиной развития иммуноопосредованной невропатии. В литературе представлен случай ННСПС и ХВДП, развившейся после вакцинации от штамма гриппа H1N1 [18].

Патогенетическая терапия ННСПС не разработана. Следует предупреждать пациентов о необходимости избегать травматизации. Рекомендации по образу жизни и эрготерапии включают: использование ортезов на локтевые суставы на ночь; исключение приема алкоголя и снотворных препаратов (ввиду угнетения рефлекса изменения позы во сне); использование валика под запястье при работе с компьютерной мышью; исключение ношения тугих ремней (использование подтяжек); избегание фиксированных поз; использование стоподержателей мягкой фиксации; исключение ношения ботинок с высокой шнуровкой и узкой обуви (для предотвращения компрессии нервов в переднем и заднем тарзальном канале); использование мягких ортопедических стелек (для исключения компрессии подошвенных нервов).

Важно отметить, что оперативное вмешательство с целью декомпрессии нервов пациентам с ННСПС противопоказано, так как оно ведет к ухудшению состояния периферических нервов вследствие их дополнительной травматизации. Заслуживают внимания сообщения об эффективности глюкокортикоидов при длительном либо неполном спонтанном восстановлении парезов при ННСПС [19, 20].

Прогноз заболевания в целом благоприятный. Примерно в 50% случаев отмечается полное восстановление двигательных и чувствительных нарушений в срок от нескольких дней до нескольких месяцев. Неполное восстановление встречается довольно часто, но резидуальный неврологический дефицит редко бывает тяжелым. Предиктором плохого восстановления функции нерва является длительный период компрессии [5, 9].

Заключение

Анализируя представленное клиническое наблюдение, следует подчеркнуть, что наследственный анамнез па-

циента не был отягощен и это снижало настороженность в отношении наследственного генеза невропатии. Дифференциально-диагностический поиск был осложнен нетипичным для ННСПС волнообразно прогрессирующим течением заболевания с наличием «сезонности» обострений, возникновением двигательных и сенсорных нарушений без очевидного провоцирующего фактора, нетипичными для данной патологии результатами инструментальных методов исследования: полученные данные ЭНМГ указывали на диффузное поражение периферических нервов, отсутствовали признаки локальных нарушений проводимости по периферическим нервам конечностей в местах, типичных для их компрессии; при оценке сонографической картины по шкале UPSS получен результат 5 баллов, что могло соответствовать мультифокальной моторной невропатии или MADSAM. Однако тщательный сбор анамнеза, внимание к фенотипическим особенностям строения стопы, наличие УЗ-признаков карпального и кубитального туннельных синдромов с пролонгацией изменений проксимальнее анатомических каналов, типичных для ННСПС, позволили заподозрить данную патологию и направить пациента на повторное молекулярно-генетическое исследование.

Таким образом, исходя из собственного клинического наблюдения, а также данных литературных источников, мы можем сделать вывод, что пациенты с ННСПС нередко на протяжении многих лет наблюдаются с неверно поставленными диагнозами, подвергаются неэффективному лечению, что делает необходимым повышение осведомленности и настороженности врачей в отношении данной патологии.

Информированное согласие.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Oliveira A, Pereira R, Toscano Onofre P, et al. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arg Neuropsychiatr*. 2016 Feb;74(2):99-105. doi: 10.1590/0004-282X20160010
- Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology*. 1995 Nov;45(11):2018-23. doi: 10.1212/wnl.45.11.2018
- Amato A, Gronseth G, Callera K, et al. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle Nerve*. 1996 Jan;19(1):16-22. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199601)19:1<16::AID-MUS3>3.0.CO;2-B
- Chance P, Alderson M, Leppig K, et al. DNA deletion Associated with hereditary neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Cell*. 1993 Jan 15;72(1):143-51. doi: 10.1016/0092-8674(93)90058-x
- Bird T. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies. 1998 Sep 28 [Updated 2014 Sep 25]. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 20301566
- Colle R, Fabrizi G, Turazzini M, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and genetic study of a family with carpal tunnel syndrome as only clinical manifestation. *Neurol Sci*. 2003 Jun;24(2):57-60. doi: 10.1007/s100720300072
- Yilmaz U, Bird T, Carter G, et al. Pain in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: an association with fibromyalgia syndrome? *Muscle Nerve*. 2015 Mar;51(3):385-90. doi: 10.1002/mus.24331
- Manganelli F, Pisciotto C, Dubbioso R, et al. Electrophysiological comparison between males and females in HNPP. *Neurol Sci*. 2013 Aug;34(8):1429-32. doi: 10.1007/s10072-012-1258-8. Epub 2012 Dec 4.
- Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, et al. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1109-14. doi: 10.1136/jnnp.2004.048140
- Attarian S, Fatehi F, Rajabally Y, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2198-206. doi: 10.1007/s00415-019-09319-8. Epub 2019 Apr 15.
- Mouton P, Tardieu S, Gouider R, et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1440-6. doi: 10.1212/wnl.52.7.1440
- Infante J, Garcia A, Combarros O, et al. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve*. 2001 Sep;24(9):1149-55. doi: 10.1002/mus.1126

13. Дружинин ДС. Клинико-инструментальная характеристика наследственных и дизиммунных нейропатий с генерализованными и фокальными изменениями: Дисс. ... д-ра мед. наук. Ярославль; 2018. 206 с.
[Druzhinin DS. *Kliniko-instrumental'naya kharakteristika nasledstvennykh i dizimmunnykh neyropatiy s generalizovannymi i fokal'nymi izmeneniyami*: Diss. ... d-ra med. nauk [Clinical and instrumental characteristics of hereditary and dysimmune neuropathies with generalized and focal changes: Diss. ... Dr. med. sci.]. Yaroslavl; 2018. 206 p. (In Russ.)].
14. Grimm A, Rasenack M, Athanasopoulou I, et al. The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):221-30. doi: 10.1007/s00415-015-7953-7. Epub 2015 Nov 11.
15. Bayrak A, Bayrak I, Battaloglu E, et al. Ultrasonographic findings in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurol Res*. 2015 Feb;37(2):106-11. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000411. Epub 2014 Jul 9.
16. Пирадов МА, Супонева НА, Гришина ДА. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Горячая линия – Телеком; 2019. С. 151.
[Piradov MA, Suponeva NA, Grishina DA. *Polineyropatii: algoritmy diagnostiki i lecheniya* [Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment]. Moscow: Goryachaya liniya - Telekom; 2019. P. 151 (In Russ.)].
17. Rajabally Y, Adams D, Latour P, et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1051-60. doi: 10.1136/jnnp-2015-310835. Epub 2016 Mar 23.
18. Remiche G, Abramowicz M, Mavroudakakis N. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated to hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and revealed after influenza A/H1N1 vaccination. *Acta Neurol Belg*. 2013 Dec;113(4):519-22. doi: 10.1007/s13760-013-0255-x. Epub 2013 Oct 22.
19. Heng H, Tang S, Goyal S, et al. Beneficial use of steroids in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Feb;54(2):183-6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04131.x. Epub 2011 Nov 18.
20. Barisic N, Skarpa D, Jusic A, et al. Steroid responsive familial neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuropediatrics*. 1990 Nov;21(4):191-2. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04131.x

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.04.2021/10.06.2021/13.06.2021

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.

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2514-6204>

Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Лиля А.М.^{3,4}, Алексеева Л.И.³, Таскина Е.А.³

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42, корп. 2; ²Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;
³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) реагируют на бактериальные липополисахариды (ЛПС) и участвуют в формировании врожденного иммунитета. Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления и к развитию ряда коморбидных патологий, включая остеоартрит (ОА). Компьютерный анализ текстов 52 312 публикаций, посвященных TLR, позволил систематически описать механизмы биологического действия TLR и их влияние на патофизиологию ОА. Выделены механизмы, посредством которых медленнодействующие препараты на основе стандартизированных форм хондроитина сульфата (ХС), обладающие симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим эффектом, могут способствовать снижению активности TLR и использоваться в терапии ОА. Сделанные выводы подтверждаются результатами хемореактивного анализа TLR, а также клиническими и экспериментальными данными.

Ключевые слова: хондроитин сульфат; глюкозамина сульфат; интеллектуальный анализ данных; системная биология; хемоинформатика; биоинформатика.

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

Для цитирования: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129

Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Lila A.M.^{3,4}, Alekseeva L.I.³, Taskina E.A.³

¹Institute of pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Big Data Storage and Analysis Center, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹42, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²27, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119192, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Toll-like receptors (TLRs) act as receptors for bacterial lipopolysaccharides (LPS) and participate in innate immunity. Excessive TLRs activity leads to chronic inflammation and the development of several comorbid pathologies, including osteoarthritis (OA). Computer analysis of 52,312 publications devoted to TLRs was made to systematically describe the mechanisms of biological action of TLRs and their influence on the OA pathophysiology. In addition, we identified the mechanisms by which slow-acting drugs based on standardized forms of chondroitin sulfate (CS), which have symptom-modifying and structural-modifying effects, can decrease TLRs activity and be used in the treatment of OA. Our conclusions are supported by the results of TLRs chemoreactom analysis, as well as by clinical and experimental data.

Keywords: chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; интеллектуальный анализ данных; systems biology; chemoinformatics; bioinformatics.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) распознают бактериальные липополисахариды (ЛПС) и другие антигены бактерий, вирусов и грибов, активируя соответствующие ответы врожденного клеточного иммуни-

тета. TLR, как правило, локализуются на клеточной мембране. Они обостряют воспалительные реакции инфекционного и неинфекционного генеза и переводят воспаление в хроническую форму [1].

Избыточная активность TLR взаимосвязана с патофизиологией остеоартрита (ОА), эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и ряда других патологий, ассоциированных с хроническим воспалением. Таким образом, понимание биологических ролей TLR и их таргетного ингибирования фармацевтическими средствами весьма важно для поддержания здоровья человека [2].

ОА долгое время рассматривался только как дегенеративное заболевание хряща. Действительно, при ОА происходит деградация хряща, в том числе вследствие нарушения баланса между механической перегрузкой и ее амортизацией хрящевой тканью. Однако накопленные данные указывают на то, что воспаление играет решающую роль в патогенезе ОА. Более того, в настоящее время считается, что подавление хронического неспецифического воспаления нестероидными противовоспалительными препаратами является одним из основных подходов к терапии ОА [3].

В частности, воспалительные реакции в хондроцитах запускаются при участии регуляторов врожденного иммунитета аларминов, которые активируют TLR [4].

Например, на сегодняшний день имеется много доказательств того, что TLR патогенетически связаны с механизмами развития и прогрессирования ОА [4]. Все структуры сустава, находящиеся под постоянной статической и динамической нагрузкой («механический стресс»), так или иначе непрерывно разрушаются и нуждаются в постоянном обновлении. Так, апоптотические и некротизированные клетки (хондроциты, синовиоциты и др.) и элементы разрушающегося межклеточного матрикса выступают в роли пускового сигнала для запуска синтеза DAMP (damage-associated molecular pattern — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением), который, в свою очередь, инициирует и поддерживает хроническое низкоинтенсивное (low-grade) воспаление. DAMP, поступающие во внеклеточное пространство, активируют клетки врожденного иммунитета.

Одним из важнейших и наиболее изученных представителей семейства белков DAMP является алармин 1 (HMGB1). Алармин 1 взаимодействует с элементами врожденного иммунитета (TLR2 и TLR4), активирует сигнальный путь NF-κB через адаптерный белок MyD88, что, в конечном итоге, приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и апоптозу хондроцитов, способствуя деградации хрящевой ткани. Накапливается информация, что TLR4 может быть значимым биомаркером тяжести и прогрессирования ОА [4].

В связи с этим нами проведен систематический анализ научной литературы, посвященной молекулярной и клеточной физиологии TLR. По запросу «toll-like AND receptor» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed было найдено 52 312 ссылок. Мы провели систематический компьютеризованный анализ всего массива публикаций с целью описания всех основных биологических механизмов действия TLR. Затем был проведен хемореактомный анализ дисахаридов, которые получают при гидролизе хондроитина сульфата (ХС). Проведенные анализы осуществлялись посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [5, 6] и метрического [7] подходов к задачам распознавания/классификации [8, 9].

Результаты систематического компьютеризованного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы было выделено более 220 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям TLR от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 52 000 статей, случайно выбранных из 1 706 276 текстов, найденных по запросу «receptor NOT toll-like».

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц «SNAP» [10] позволила рубрицировать тексты исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) [11]. Посредством экспертного анализа полученного списка рубрик GO выделены 65 наиболее информативных рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по ХС и/или глюкозамину сульфату (ГС), чем в контроле (в 3–25 раз чаще; $p < 0,05$ для каждого из 65 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярной физиологии TLR, включающая 65 молекулярных механизмов и 35 коморбидных патологий (рис. 1).

Анализ метрической диаграммы на рис. 1 показывает, что наиболее информативные ключевые слова, описывающие молекулярную физиологию TLR, естественным образом группируются в три кластера: кластер 1 «Провоспалительные цитокины и активация лимфоцитов», кластер 2 «Обострение воспалительных реакций в ответ на бактериальные и грибковые инфекции» и кластер 3 «Хронические коморбидные патологии». Заметим, что молекулярные механизмы патофизиологии ОА, на которые могут воздействовать ХС/ГС (интерлейкины — ИЛ, NF-κB киназа и др.), расположены преимущественно в кластере 1.

Механизмы действия TLR, связанные с провоспалительными цитокинами (GO:1900017) и лимфоцитами (**кластер 1**), включают усиление синтеза/секреции NF-κB-зависимых цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНОα) (GO:1990774), ИЛ1 (GO:0050701), ИЛ6 (GO:0032675), α- и γ-интерферонов (GO:0072643, GO:0032607), изменение активности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2 и др.), повышение синтеза провоспалительных простагландинов (GO:0004667, GO:0050220), усиление дегрануляции эозинофилов (GO:0043308) и регуляцию дифференцировки лимфоцитов CD4+ (GO:0043371) и CD8+ (GO:0002302), участвующих в механизмах осуществления приобретенного иммунитета. Активация TLR связана с нарушениями функции почек (альбинурия) и деградацией хрящевой ткани.

Вторым важным аспектом биологической функции TLR является их участие в активации воспаления в ответ на бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, что неизбежно провоцирует развитие болевого синдрома (**кластер 2**). Данные инфекции включают: A03 «Шигеллез», A27 «Лептоспироз», A32 «Листериоз», A35 «Другие формы столбняка», B06 «Краснуха», B37 «Кандидоз», B44 «Аспергиллез», B58 «Токсоплазмоз», микобактериальные и стрептококковые инфекции, поражения соединительной ткани зубов (K02 «Кариес», K04.0 «Пульпит», K05.0 «Острый гингивит, хронический пародонтит») и др. Реагируя на ЛПС соответствующих микроорганизмов, TLR включают NF-κB-зависимые механизмы воспаления, приводящие к усилению синтеза провоспалительных цитокинов (**кластер 1**), активации

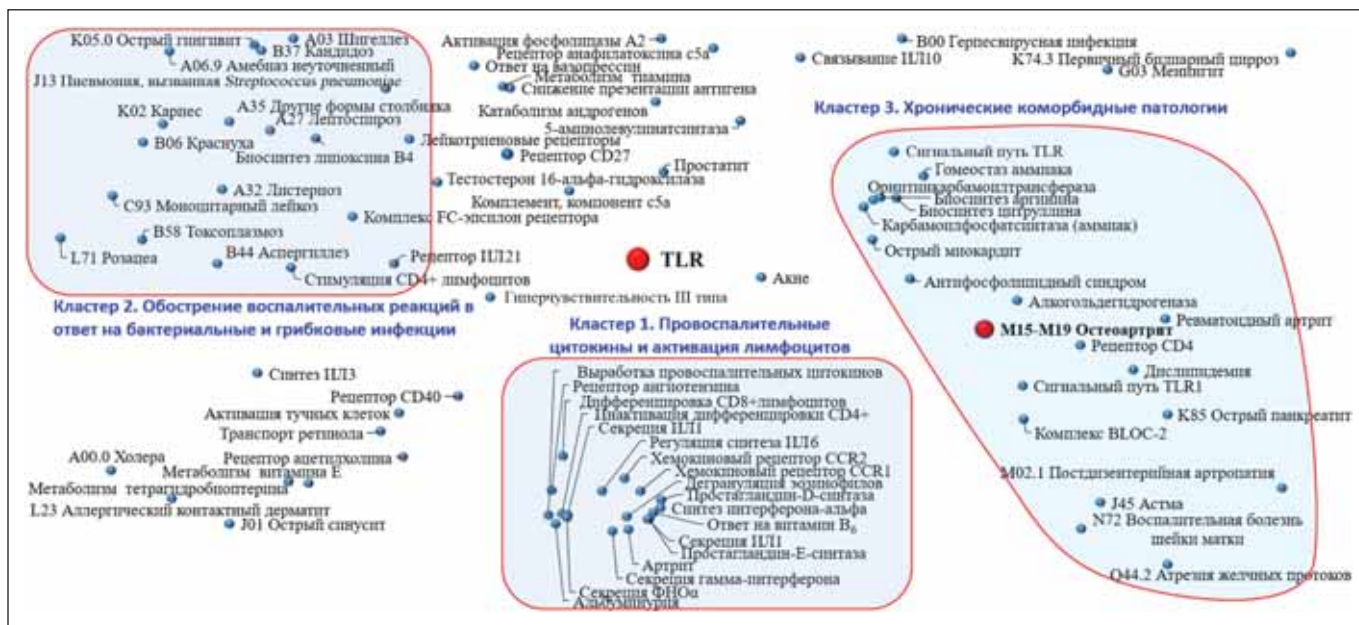


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной физиологии TLR. Также приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов)

Fig. 1. Metric diagram showing the «map» of TLR molecular physiology. Diagnoses according to ICD-10, individual symptoms and biological processes are also shown. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of the terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the joint use of two corresponding terms occurs)

Т-лимфоцитов системы приобретенного иммунитета (GO:0001532 – рецептор ИЛ21; GO:003299 – комплекс FC-эпсилон рецептора; GO:0035783 – стимуляция CD4+ лимфоцитов), лейкотриеновых сигнальных путей (GO:0031774 – лейкотриеновые рецепторы; GO:2001306 – биосинтез липоксина В4) и других механизмов. Следует отметить также «внекластерные» бактериальные и вирусные инфекции (сальмонеллез, криптоспоридиоз, туберкулез, герпесвирусная инфекция, менингит, кластридиальные инфекции, РНК-вирусные инфекции, инфекция мочевыводящих путей и т. п.), ассоциированные с избыточной активностью TLR.

Обострение воспаления (вне зависимости от того, носит оно инфекционный или неинфекционный характер) ассоциировано с повышением риска формирования и более тяжелого течения хронических коморбидных патологий (**кластер 3**). Так, избыточная активность TLR связана с нарушениями функции почек (GO:0004087 – карбамоилфосфатсинтаза; GO:0004585 – орнитинкарбамоилтрансфераза; GO:0019240 – биосинтез цитруллина; GO:0097272 – гомеостаз аммиака), печени (дислипидемия, Q44.2 «Атрезия желчных протоков»; GO:0008106 – алкогольдегидрогеназа), ишемическими и инфекционными поражениями миокарда и головного мозга, болезнями дыхательной системы (J45 «Астма», N66.9 «Средний отит неуточненный», грипп, вирусный бронхиолит), а также острым панкреатитом, антифосфолипидным синдромом и с поражениями хрящевой ткани (M02.1 «Постдисэнтерийная артропатия», ревматоидный артрит, ОА, синовит, спондилоартропатии).

Помимо суммированных выше основных («кластерных») биологических эффектов TLR, следует также отметить достаточно неожиданные и весьма интересные эффек-

кты TLR на патофизиологию простатита, сахарного диабета (СД) 1-го типа, катаболизм андрогенов, а также взаимодействия TLR с микронутриентами (ретинол – витамин А, тиамин – витамин В₁, витамин В₆, витамин Е, тетрагидробиоптерин – молибден) и с активностью рецепторов ацетилхолина и вазопрессина.

Далее рассмотрены взаимосвязи между TLR и патофизиологией ОА, результаты хеореактомного анализа TLR, результаты экспериментальных и клинических исследований эффектов ХС на активность TLR.

Повышенная активация TLR и патофизиология ОА

Экспериментальные исследования показали, что дендритные (т. е. антигенпрезентирующие) клетки стимулируют воспаление в моделях ОА посредством активации TLR-зависимых механизмов. В частности, уровни экспрессии различных TLR в дендритных клетках повышаются, а ингибирование TLR, наоборот, снижает ассоциированные с ОА воспаление и боль [12]. При ревматоидном артрите также повышена экспрессия TLR, чувствительных к белкам (TLR1, TLR2 и TLR4), и TLR, чувствительных к нуклеиновым кислотам (TLR7, TLR8 и TLR9) [1].

Такие биомаркеры воспаления, как ЛПС-связывающий белок LBP и различные типы TLR, являются предикторами прогрессирования ОА коленного сустава [13]. Белки LBP и CD14, которые являются компонентами сигнального пути TLR, участвуют в обострении ОА, вызванного диетой с высоким содержанием жиров и/или эндотоксемией. У мышей с делециями генов *Lbp*^{-/-} или *Cd14*^{-/-} разрушение хряща значительно снижено вследствие уменьшения экс-

прессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и других ферментов, разрушающих матрикс в хондроцитах, обработанных провоспалительными цитокинами [14].

Результаты проведенного систематического анализа показали, что среди различных типов TLR наиболее исследованы роли TLR2 и TLR4 в патогенезе ОА. Профили экспрессии TLR изменяются в модели ОА, индуцированного коллагеном. В частности, на более поздних стадиях заболевания в хондроцитах повышается экспрессия TLR1 и TLR2 [15].

Активация **TLR2** способствует ускорению деградации хряща при ОА. Сигнальный путь рецептора TLR2 регулирует фибронектин-зависимую экспрессию ММП в хондроцитах через белок TonEBP, который реагирует на изменения осмолярности внеклеточной среды [16]. Боль является преобладающим симптомом ОА и связана с ферментативной деградацией протеогликана агрекана ММП. Известно, что фрагменты агрекана вызывают боль при ОА именно при участии TLR2 [17].

В клиническом исследовании было показано, что активность сигнального пути TLR2/NF-κB непосредственно влияет на формирование дегенеративного ОА коленного сустава. Сравнение образцов хряща пораженного ОА и нормального хряща, взятого от пациентов с ОА, прошедших оперативное вмешательство, указало на достоверное повышение экспрессии TLR, фактора NF-κB и ММП13 при ОА. Эти изменения в экспрессии были ассоциированы с повышенным индексом массы тела, семейным анамнезом ОА и с высокими значениями индекса WOMAC [18].

TLR4 участвует в синтезе MyD88, NF-κB и других провоспалительных и катаболических факторов в хондроцитах, индуцированных ИЛ1β. В эксперименте активация TLR4 способствовала повреждению хряща и субхондральной кости в модели ОА [19]. Активация TLR4 способствует развитию экспериментального ОА, возникающего на фоне диеты с высоким содержанием жиров. И наоборот, делеция гена *TLR4* тормозила процессы катаболизма хряща [20]. Люмикан, главный гликопротеин внеклеточного матрикса в суставном хряще у взрослых, увеличивает провоспалительную активацию TLR4, индуцированную ЛПС, что приводит к усилению деградации хряща [21].

Пациенты с ОА характеризуются повышенными уровнями гликированного гемоглобина (HbA1c ≥6,5%) на фоне

повышенной экспрессии TLR4 и ММП13 в синовиальной оболочке [22]. Экспрессия TLR4 в хондроцитах пациентов с ОА, страдающих СД 2-го типа, значительно выше, чем у пациентов с ОА без СД 2-го типа. TLR4 стимулирует катаболические и воспалительные реакции, вызванные высоким уровнем глюкозы в крови посредством активации NF-κB. Ингибирование NF-κB специфическим ингибитором bay11-7082 нивелировало провоспалительные эффекты TLR4 на хондроциты в условиях гипергликемии [23].

Поскольку воспаление при ОА связано с сигнальными каскадами рецептора TLR4, а ингибирование сигнального пути TLR4/NF-κB снижает прогрессирование ОА [24], то TLR4 является приемлемым целевым белком для разработки фармакологических препаратов для лечения ОА. Например, однократная внутрисуставная инъекция пептидного антагониста TLR4 ослабляет боль и деградацию хряща на модели индуцированного моноиодацетатом артрита у крыс. При этом отмечено значительное снижение уровней экспрессии генов, кодирующих ФНОα, ИЛ1β и ММП13 в хондроцитах коленных суставов [2]. Внутривенные инъекции ингибитора TLR4 (вещество TAK-242) уменьшали степень повреждения хряща [19].

Антиоксиданты растительного происхождения (полифенолы, биофлавоноиды и др.) ингибируют TLR4 и снижают его биологические эффекты (в том числе NF-κB-зависимые) в культурах клеток хондроцитов, взятых от пациентов с ОА. Антиоксидант S-аллилцистеин снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα посредством ингибирования рецептора продуктов гликирования RAGE и TLR4 [25]. Ингибирование TLR4 биофлавоноидом линарином (экстракт *Chrysanthemum indicum*) подавляет ЛПС-индуцированную продукцию ИЛ6 и ФНОα в хондроцитах, снижает экспрессию циклооксигеназы-2 за счет образования комплекса «TLR4–MD2» и ингибирования NF-κB [26]. Снижая активность TLR4 и фактора NF-κB, курмариновый полифенол фраксетин ингибирует апоптоз, воспаление и разрушение матрикса в хондроцитах, обработанных ИЛ1β [27]. Ресвератрол противодействует патофизиологии ОА, также ингибируя сигнальный путь TLR4/NF-κB [32581510].

При ревматоидном артрите отмечено повышение уровней/активности и других типов TLR. Протеомный анализ сыворотки при ревматоидном артрите показал обилие фрагментов TLR3 [28]. Уровни TLR4/5 являются диагностическими маркерами ОА коленного сустава у пациентов среднего и пожилого возраста [29], причем экспрессия TLR4/5 в сыворотке положительно коррелировала с концентрациями ИЛ1β, ИЛ6, ММП1 и ФНОα. Антиоксидант куркумин задерживает прогрессирование экспериментального ОА посредством снижения активности сигнального пути TLR9/NF-κB [30].

Результаты хемореактомного анализа дисахаридов ХС и TLR

Анализ возможностей прямого взаимодействия дисахаридов, полученных в результате гидролиза ХС, с различными TLR был проведен на основе хемореактомного подхода, основанного на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках топологического подхода к распознаванию и применяемого ранее в ряде работ [5–8]. Был проведен хемореактомный анализ дисахаридов (рис. 2),

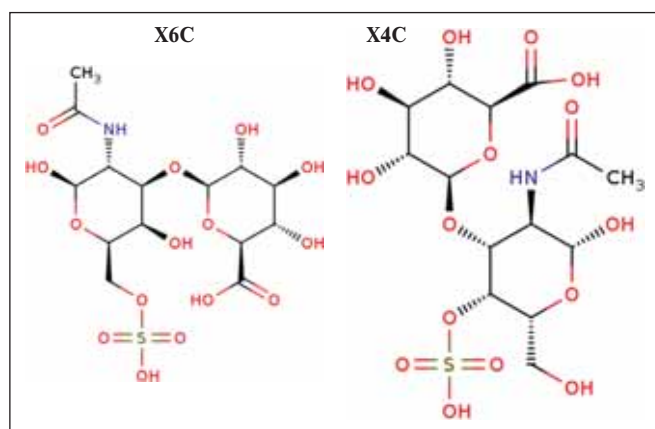


Рис. 2. Химические формулы исследованных дисахаридов ХС
Fig. 2. Chemical formulas of the studied CS disaccharides

соответствующих хондроитин-6-сульфату (Х6С) и хондроитин-4-сульфату (Х4С), составляющих основное действующее начало препарата Хондрогард.

В результате проведения хемореактомного анализа для анализируемых дисахаридов препарата были получены оценки взаимодействия с пятью типами TLR: TLR2, TLR4, TLR7, TLR8 и TLR9 (рис. 3). Хемореактомный анализ позволил сделать несколько важных выводов о взаимодействии дисахаридов ХС с TLR.

Во-первых, из представленных на рис. 3 данных очевидно, что для каждого из пяти типов рецепторов полученные значения констант активации рецепторов (EC_{50}) были существенно выше, чем значения констант ингибирования (IC_{50}). Как известно, чем больше значение константы, тем меньше взаимодействие с соответствующим таргетным белком (рецептором). Поэтому результаты хемореактомного анализа позволяют утверждать, что дисахариды ХС именно ингибируют, а не активируют TLR типов 2/4/7/8/9.

Во-вторых, константы ингибирования дисахаридов ХС существенно различались для разных типов TLR. Наиболее выражено было ингибирование TLR2 ($IC_{50}=160\pm 15$ нМ, ингибирование на 30–35%) и TLR8 ($IC_{50}=355\pm 25$ нМ, ингибирование на 21–25%). В наименьшей степени дисахариды ХС ингибировали TLR4 ($IC_{50}=6712\pm 59$ нМ, ингибирование на 20%). Значения констант ингибирования рецепторов остальных типов лежали в диапазоне 1000–2650 нМ (ингибирование на 15–20%). Таким образом, результаты позволяют говорить о более высоком сродстве дисахаридов ХС по отношению к ингибированию TLR2 и TLR8.

В-третьих, дисахариды, полученные из Х4С и Х6С, существенно не различались между собой по степени ингибирования TLR (разница в значениях IC_{50} не более 50 нМ). Таким образом, и Х4С, и Х6С будут способствовать ингибированию TLR, что будет снижать деградацию хряща.

Результаты экспериментальных и клинических исследований эффектов ХС на активность TLR

Взаимодействие между протеингликановыми фрагментами хряща и макрофагами обостряет течение ОА. Анализ транскриптома макрофагов от мышей с моделью ОА показал увеличение экспрессии сигнальных белков, участвующих в связывании интегрин, передаче сигналов по каскадам ФНО α и TLR. В частности, экспрессия TLR2 повышена в синовии. Блокада TLR2 с использованием специфических антител значительно снижала продукцию ФНО α в макрофагах, стимулированных фрагментами поврежденной ткани хряща [31].

Одним из способов частичной блокады TLR является использование экзогенных ХС и ГС. Эти молекулы-хондропротекторы (ATX M01AX25), взаимодействуя с TLR, тем самым блокируют связывание TLR с эндогенными протеогликанами, приводящими к активации воспаления в хряще. Ряд экспериментальных исследований подтверждают выводы, сделанные при хемореактомном анализе дисахаридов ХС.

Например, противовоспалительные эффекты фукозиллированного ХС при пероральном приеме включают снижение концентраций ЛПС в сыворотке и ингибирование передачи сигнала от TLR4 к NF- κ B [32]. В экспериментальной модели ОА ХС регулирует TLR2/4-опосредованный

провоспалительный путь NF- κ B. Экспериментальный ОА вызывал повышенную экспрессию TLR2, TLR4, NF- κ B и подавление экспрессии структурного белка матрикса Сомр в хряще. Экзогенный ХС, наоборот, повышал экспрессию структурного белка Сомр и снижал экспрессию провоспалительных TLR2, TLR4, NF- κ B в хряще [33].

ХС и его дисахариды подавляют TLR-опосредованную секрецию ИЛ6 макрофаг-подобными клетками линии J774.1. Дисахаридная единица Х4С показала несколько более выраженное подавление секреции провоспалительного ИЛ6, чем дисахаридная единица Х6С [34]. Обе эти дисахаридные единицы способствуют ингибированию биологической активности TLR9 [35] (что соответствует результатам хемореактомного анализа, см. рис. 3).

Антагонисты TLR4, основанные на производных глюкозамина, связаны с более высокой стабилизацией белок-белкового комплекса «TLR4–MD2» и ингибируют ЛПС-стимулированный сигнал TLR4 [36]. В эксперименте производное глюкозамина N-пальмитоил-D-глюкозамин ингибирует TLR4 и предотвращает ЛПС-индуцированное воспаление, в том числе вызывающее невропатическую боль. Моделирование комплекса «лиганд–рецептор» посредством молекулярной динамики показало, что три молекулы производного глюкозамина связываются с белком MD2. В результате вследствие антагонизма TLR4 с белком MD2 снижается активация каскада NF- κ B [37].

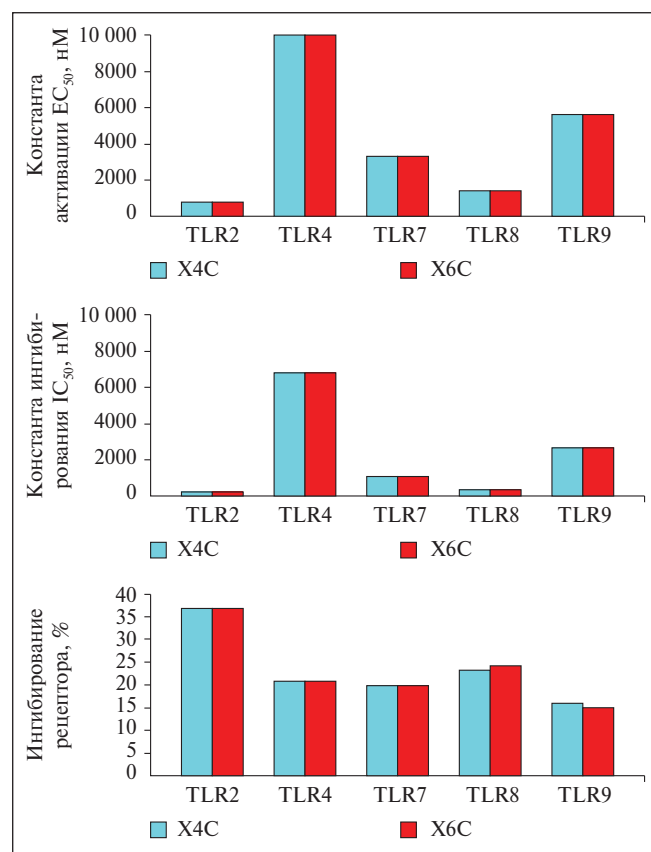


Рис. 3. Результаты хемореактомного анализа эффектов дисахаридов ХС на функцию TLR различных типов
Fig. 3. Chemoreactomic analysis results of CS disaccharides effects on different TLRs types function

Заключение

ОА — хроническое заболевание суставов, характеризующееся деграцией хряща, образованием остеофитов, склерозом субхондральной кости и синовитом. Системные факторы (ожирение, метаболический синдром, воспаление и др.) способствуют прогрессированию ОА.

В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа всего массива текстов 52 000 публикаций, посвященных TLR, дополненные результатами хемореактивного анализа эффектов воздействия дисахаридов ХС на TLR 2, 4, 7, 8 и 9-го типов. На примере препарата Хондрогард выделены механизмы, посредством которых хондропротекторы на основе стандартизированных форм ХС могут способствовать снижению активности TLR и вносить важный вклад в терапию ОА.

Сделанные выводы подтверждаются результатами хемореактивного анализа TLR, экспериментальными и клиническими данными. Установление способности Хондрогарда избирательно модулировать различные типы TLR позволяет существенно дополнить механизм действия данного препарата.

Следует подчеркнуть, что сделанные выше выводы относятся только к стандартизированным формам ХС, которые содержат достаточные количества Х4С и Х6С. Примером такой субстанции с высокой степенью стандартизации является ХС, который получен из хрящевой ткани быка и является действующим веществом препарата Хондрогард [38]. Эффективность и безопасность данного препарата неоднократно подтверждены в клинических исследованиях, а также в собственном метаанализе [39].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abdelwahab A, Palosaari S, Abdelwahab SA, et al. Differential synovial tissue expression of TLRs in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Autoimmunity*. 2021 Feb;54(1):23-34. doi: 10.1080/08916934.2020.1864729. Epub 2020 Dec 30.
2. Park H, Hong J, Yin Y, et al. TAP2, a peptide antagonist of Toll-like receptor 4, attenuates pain and cartilage degradation in a moniodoacetate-induced arthritis rat model. *Sci Rep*. 2020 Oct 15;10(1):17451. doi: 10.1038/s41598-020-74544-5.
3. Herrero-Baumont G, Perez-Baos S, Sanchez-Pernaute O, et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:24-32. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.030. Epub 2019 Feb 27.
4. Barreto G, Manninen M, Eklund K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis. *Biology (Basel)*. 2020 Mar 30;9(4):65. doi: 10.3390/biology9040065.
5. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.
6. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99.
7. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-27.
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577-87.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2019;29(4):654-67. doi: 10.1134/S105466181904017.
10. Zitnik M, Sosic R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018. Available from: <http://snap.stanford.edu/biodata>
11. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. Jan 2019;47(D1):D330-D338.
12. Nie F, Ding F, Chen B, et al. Dendritic cells aggregate inflammation in experimental osteoarthritis through a toll-like receptor (TLR)-dependent machinery response to challenges. *Life Sci*. 2019 Dec 1;238:116920. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116920. Epub 2019 Oct 11.
13. Huang ZY, Perry E, Huebner JL, et al. Biomarkers of inflammation — LBP and TLR-predict progression of knee osteoarthritis in the DOXY clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Dec;26(12):1658-65. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.005. Epub 2018 Aug 23.
14. Won Y, Yang JI, Park S, Chun JS. LBP and CD14, cofactors of toll-like receptors, are essential for low-grade inflammation-induced exacerbation of post-traumatic osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2021 Feb 8. doi: 10.1002/art.41679.
15. Clanchy FIL, Borghese F, Bystrom J, et al. TLR expression profiles are a function of disease status in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. *J Autoimmun*. 2021 Mar;118:102597. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102597. Epub 2021 Jan 22.
16. Hwang HS, Lee MH, Kim HA. The TLR-2/TonEBP signaling pathway regulates 29-kDa fibronectin fragment-dependent expression of matrix metalloproteinases. *Sci Rep*. 2021 Apr 26;11(1):8891. doi: 10.1038/s41598-021-87813-8.
17. Miller RE, Ishihara S, Tran PB, et al. An aggrecan fragment drives osteoarthritis pain through Toll-like receptor 2. *JCI Insight*. 2018 Mar 22;3(6):e95704. doi: 10.1172/jci.insight.95704.
18. Liu YX, Wang GD, Wang X, et al. Effects of TLR-2/NF- κ B signaling pathway on the occurrence of degenerative knee osteoarthritis: an *in vivo* and *in vitro* study. *Oncotarget*. 2017 Jun 13;8(24):38602-17. doi: 10.18632/oncotarget.16199.
19. Liu X, Cai HX, Cao PY, et al. TLR4 contributes to the damage of cartilage and subchondral bone in discectomy-induced TMJOA mice. *J Cell Mol Med*. 2020 Oct;24(19):11489-99. doi: 10.1111/jcmm.15763. Epub 2020 Sep 11.
20. Kalaitzoglou E, Lopes EBP, Fu Y, et al. TLR4 Promotes and DAP12 Limits Obesity-Induced Osteoarthritis in Aged Female Mice. *JBM R Plus*. 2018 Oct 4;3(4):e10079. doi: 10.1002/jbm4.10079. eCollection 2019 Apr.
21. Barreto G, Senturk B, Colombo L, et al. Lumican is upregulated in osteoarthritis and contributes to TLR4-induced pro-inflammatory activation of cartilage degradation and macrophage polarization. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Jan;28(1):92-101. doi: 10.1016/j.joca.2019.10.011. Epub 2019 Nov 9.
22. Murata K, Uchida K, Takano S, et al. Osteoarthritis patients with high haemoglobin A1c have increased Toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase-13 expression in the synovium. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jul 16;12:1151-9. doi: 10.2147/DMSO.S209677. eCollection 2019.

23. Liang H, Wang H, Luo L, et al. Toll-like receptor 4 promotes high glucose-induced catabolic and inflammatory responses in chondrocytes in an NF- κ B-dependent manner. *Life Sci*. 2019 Jul 1;228:258-65. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.011. Epub 2019 Apr 4.
24. Wang B, Li J, Tian F. Downregulation of lncRNA SNHG14 attenuates osteoarthritis by inhibiting FSTL-1 mediated NLRP3 and TLR4/NF- κ B pathway through miR-124-3p. *Life Sci*. 2021 Apr 1;270:119143. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119143. Epub 2021 Feb 1.
25. Elmazoglu Z, Aydin Bek Z, Saribas SG, et al. S-Allylcysteine Inhibits Chondrocyte Inflammation to Reduce Human Osteoarthritis via Targeting RAGE, TLR4, JNK and Nrf2 Signaling: Comparison with Colchicine. *Biochem Cell Biol*. 2021 Apr 30. doi: 10.1139/bcb-2021-0004
26. Qi W, Chen Y, Sun S, et al. Inhibiting TLR4 signaling by linarin for preventing inflammatory response in osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 1;13(4):5369-82. doi: 10.18632/aging.202469. Epub 2021 Feb 1.
27. Wang Q, Zhuang D, Feng W, et al. Fraxetin inhibits interleukin-1 β -induced apoptosis, inflammation, and matrix degradation in chondrocytes and protects rat cartilage *in vivo*. *Saudi Pharm J*. 2020 Dec;28(12):1499-506. doi: 10.1016/j.jsps.2020.09.016. Epub 2020 Sep 25.
28. Tsuno H, Arito M, Suematsu N, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2018 Nov 27;2:35. doi: 10.1186/s41927-018-0041-8. eCollection 2018.
29. Han W, Chen X, Wang X, et al. TLR-4, TLR-5 and IRF4 are diagnostic markers of knee osteoarthritis in the middle-aged and elderly patients and related to disease activity and inflammatory factors. *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):1291-8. doi: 10.3892/etm.2020.8825. Epub 2020 May 30.
30. Qiu B, Xu X, Yi P, Hao Y. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF- κ B and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways. *J Cell Mol Med*. 2020 Sep;24(18):10855-65. doi: 10.1111/jcmm.15714. Epub 2020 Aug 9.
31. Hamasaki M, Terkawi MA, Onodera T, et al. Transcriptional profiling of murine macrophages stimulated with cartilage fragments revealed a strategy for treatment of progressive osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 May 5;10(1):7558. doi: 10.1038/s41598-020-64515-1
32. Hu S, Wang J, Xu Y, et al. Anti-inflammation effects of fucosylated chondroitin sulphate from *Acaudina molpadioides* by altering gut microbiota in obese mice. *Food Funct*. 2019 Mar 20;10(3):1736-46. doi: 10.1039/c8fo02364f
33. Korotkyi O, Huet A, Dvorshchenko K, et al. Probiotic Composition and Chondroitin Sulfate Regulate TLR-2/4-Mediated NF- κ B Inflammatory Pathway and Cartilage Metabolism in Experimental Osteoarthritis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Jan 18. doi: 10.1007/s12602-020-09735-7
34. Jin M, Iwamoto T, Yamada K, et al. Effects of chondroitin sulfate and its oligosaccharides on toll-like receptor-mediated IL-6 secretion by macrophage-like J774.1 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(7):1283-9. doi: 10.1271/bbb.110055. Epub 2011 Jul 7.
35. Jin M, Iwamoto T, Yamada K, et al. Disaccharide derived from chondroitin sulfate A suppressed CpG-induced IL-6 secretion in macrophage-like J774.1 cells. *Cytokine*. 2010 Jul;51(1):53-9. doi: 10.1016/j.cyto.2010.03.002. Epub 2010 Mar 29.
36. Facchini FA, Zaffaroni L, Minotti A, et al. Structure-Activity Relationship in Monosaccharide-Based Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Antagonists. *J Med Chem*. 2018 Apr 12;61(7):2895-909. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01803. Epub 2018 Mar 12.
37. Iannotta M, Belardo C, Trotta MC, et al. N-palmitoyl-D-glucosamine, a Natural Monosaccharide-Based Glycolipid, Inhibits TLR4 and Prevents LPS-Induced Inflammation and Neuropathic Pain in Mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(3):1491. doi: 10.3390/ijms22031491
38. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40-52. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083
- [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):41-53. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
39. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):18-29. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):18-29 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.06.2021/20.07.2021/23.07.2021

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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Игорь Дмитриевич Стулин (1942 – 2021)

20 мая 2021 г. на 80-м году жизни скончался заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, доктор медицинских наук, профессор Игорь Дмитриевич Стулин.

Игорь Дмитриевич родился 28 апреля 1942 г. В 1965 г. он окончил Первый Московский ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). После выпуска он работал сначала ординатором, затем врачом неврологического отделения в Центральной клинической больнице №1 Министерства путей сообщения. В 1975 г. Игорь Дмитриевич успешно защитил кандидатскую диссертацию «Эхоэнцефалография, эхоцифмография и термография в дифференциальной диагностике острого инсульта», а в 1977 г. был приглашен на кафедру нервных болезней лечебного факультета Московского медико-стоматологического института им. Н.А. Семашко (ныне МГМСУ им. А.И. Евдокимова). В 1991 г. им была защищена докторская диссертация «Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики сосудистых поражений нервной системы», а в 1999 г. он возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета.

Игорь Дмитриевич создал школу специалистов по клинко-инструментальной (в первую очередь ультразвуковой и термографической) диагностике в неврологии. Являясь признанным лидером в этой области, он в 1996 г. организовал и возглавил научно-методический центр, где прошли обучение свыше 800 специалистов из России и других стран, а также совершенно уникальную Мобильную нейродиагностическую бригаду Московского координационного центра органного донорства, выезжавшую на сложные в диагностическом плане случаи к пациентам с прогрессирующей церебральной комой в реанимационные отделения города Москвы.

Под научным руководством Игоря Дмитриевича совместно с Институтом электронных управляющих машин им. И.С. Брука разрабатывались современные ультразвуковые, тепловизионные и электрофизиологические системы для мониторинга гемо- и ликвороциркуляции. Эти импортозамещающие устройства оказались настолько совершенными, что два из них отмечены серебряной медалью на международной выставке EuRica в Брюсселе в 2006 г.

Заслуженную известность принесли Игорю Дмитриевичу исследования в области ургентной и плановой невро-

логии, касающиеся смерти мозга, инсульта и профилактики его осложнений, венозной патологии центральной нервной системы, диагностики атеросклероза, применения ультразвука и термографии в медицине. В соавторстве с Ю.Н. Богинным в 1971 г. им был впервые в мире описан новый диагностический прием — «эхоспондилография для ориентировки врача при осуществлении люмбальной пункции», открывший целое научное направление в медицине — инвазивные манипуляции с ультразвуковой навигацией.

Результаты многолетней непрерывной научной работы Игоря Дмитриевича изложены более чем в четырехстах публикациях, среди которых шесть монографий, главы в двух изданиях «Национального руководства» по неврологии, ряд методических рекомендаций и патентов. Под его руководством защищено более 40 диссертационных работ. С момента создания в 2002 г. диссертационного совета по специальностям «Неврология», «Лучевая диагностика», «Судебная медицина» при МГМСУ Игорь Дмитриевич являлся его бессменным председателем.

Игорь Дмитриевич всегда подчеркивал первичность клинического осмотра в неврологии и других медицинских специальностях. Он описал целый ряд клинических симптомов и клинко-инструментальных феноменов, нашедших широкое применение в практике: признак асимметричной пульсации с преобладанием в правой надключичной области, синдром «энцефалопатии пробуждения», триаду ультразвуковых признаков оболочечной гематомы. Его диагностическим кредо было: «Не пациента к аппарату, а диагностическую аппаратуру к больному!».

Безусловные заслуги Игоря Дмитриевича признаны отечественной и международной медициной. Его труды активно цитируются, в том числе и за рубежом. Игорь Дмитриевич являлся многолетним членом президиума Всероссийского общества неврологов, действительным членом Академии военных наук, членом редколлегий ведущих медицинских журналов. Он награжден целым рядом престижных наград, среди которых почетные звания заслуженного врача РФ, заслуженного деятеля науки РФ, нагрудный знак «Отличник здравоохранения», дипломы международных биографических обществ.

Светлая память об этом замечательном враче, ученом, неординарном человеке навсегда останется в наших сердцах.

*Сотрудники кафедры нервных болезней
лечебного факультета МГМСУ
им. А.И. Евдокимова*