

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.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 (Назавь)

д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (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 Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

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

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

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

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.

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. Kinkulnikina, MD, Corresponding Member

of the RAS (Moscow)

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

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

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. Oshchepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, 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

2022, том 14, № **6**

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.
2022;14(6):1–148.

Подписано в печать 15.12.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

Л Е К Ц И Я

Кулеш А.А., Парфенов В.А.

Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение	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

Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В.

Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом	12
---	----

Рагимова А.А., Петелин Д.С., Авсейцева Т.Ю., Самушия М.А., Иволгин А.Ф.

Психические расстройства при цервикальной дистонии — клиническая гетерогенность, влияние на тяжесть заболевания и качество жизни	20
--	----

Коломенцев С.В., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Шерматюк Е.И., Ильина О.М., Литвиненко И.В.

Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта	25
--	----

Тювина Н.А., Высокова В.О., Ефремова Е.Н., Лавриненко О.В.

Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: причины и предрасполагающие факторы	33
--	----

Залялова З.А., Мунасипова С.Э., Хасанова Д.М., Ильина Г.Р., Хаятова З.Г., Багданова Н.И.

«Новая» роль амантадинов в течении COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственного сравнительного исследования	40
--	----

Петрова Н.Н., Пряникова Е.В., Пустотин Ю.Л., Якушева Н.В., Дорофейкова М.В.

Постковидный синдром в психиатрической практике	49
---	----

Крупенин П.М., Воскресенская О.Н., Напалков Д.А., Соколова А.А.

Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий	55
---	----

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

Нужный Е.П., Абрамичева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

Синдром Герстманна—Штраусслера—Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии	63
---	----

Сафиулина Э.И., Зиновьева О.Е., Щеглова Н.С., Рамеев В.В., Сурнина З.В., Никитина Е.Н., Воробьева О.А.

Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение)	67
--	----

О Б З О Р Ы

Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Оганесян М.В., Вехова К.А., Аляутдинова Н.А.Ф., Балан С.И., Карашаева Т.А., Болотская А.А.

Комиссуры мозга и связанные с ними патологии	73
--	----

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

Лекарственно-индуцированные нетравматические внутричерепные кровоизлияния, ассоциированные с применением антикоагулянтов и антиагрегантов	80
---	----

Коберская Н.Н., Рошин Ф.А.

Болезнь Альцгеймера и COVID-19	89
--------------------------------------	----

Парфенов В.А.

Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В	98
--	----

Шихкеримов Р.К., Истомина Е.В.

Рекомбинантные ботулотоксины как новый этап развития ботулинотерапии. Возможности и перспективы применения в неврологической практике	103
---	-----

Щепанкевич Л.А., Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Танеева Е.В., Рерих К.В., Петрова Е.В., Щепанкевич М.С.

Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений	110
---	-----

Кулеш А.А., Демин Д.А.

Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий	115
--	-----

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М.

О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите	122
---	-----

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.

Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений	131
---	-----

К О Н С Е Н С У С Э К С П Е Р Т О В

Краснов В.С., Бахтиярова К.З., Евдошенко Е.П., Коробко Д.С., Симанив Т.О., Тополян Н.А., Хачанова Н.В., Шумилина М.В., Давыдовская М.В.

Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии	139
---	-----

LECTURE

<i>Kulesh A.A., Parfenov V.A.</i> Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Larina N.V., Gordienko A.I., Korsunskaya L.L., Khimich N.V.</i> The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy	12
<i>Ragimova A.A., Petelin D.S., Avseytseva T.Yu., Samushia M.A., Ivolgin A.F.</i> Mental disorders in cervical dystonia – clinical heterogeneity, impact on disease severity and quality of life	20
<i>Kolomentsev S.V., Tsygan N.V., Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Shermatyuk E.I., Ilyina O.M., Litvinenko I.V.</i> Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke	25
<i>Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Efremova E.N., Lavrinenko O.V.</i> Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: causes and predisposing factors	33
<i>Zalyalova Z.A., Munasipova S.E., Khasanova D.M., Ilyina G.R., Khayatova Z.G., Bagdanova N.I.</i> A “new” role of amantadines in COVID-19 in patients with Parkinson's disease: results of own comparative study	40
<i>Petrova N.N., Pryanikova E.V., Pustotin Yu.L., Yakusheva N.V., Dorofeikova M.V.</i> Post-COVID syndrome in psychiatric practice	49
<i>Krupenin P.M., Voskresenskaya O.N., Napalkov D.A., Sokolova A.A.</i> Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation	55

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Nuzhnyi E.P., Abramychcheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.</i> Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype	63
<i>Safilulina E.I., Zinovieva O.E., Shcheglova N.S., Rameev V.V., Surnina Z.V., Nikitina E.N., Vorobieva O.A.</i> Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation)	67

REVIEWS

<i>Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Oganesyan M.V., Vekhova K.A., Alyautdinova N.A.F., Balan S.I., Karashaeva T.A., Bolotskaya A.A.</i> Brain commissures and related pathologies	73
<i>Ostroumova O.D., Listratov A.I., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Sychev D.A.</i> Drug-induced non-traumatic intracranial hemorrhage associated with the use of anticoagulants and antiplatelet agents	80
<i>Koberskaya N.N., Roshchin F.A.</i> Alzheimer's disease and COVID-19	89
<i>Parfenov V.A.</i> Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins	98
<i>Shikhkerimov R.K., Istomina E.V.</i> Recombinant botulinum toxin as a new stage in the development of botulinum toxin therapy. Possibilities and perspectives of use in neurological practice	103
<i>Shchepankevich L.A., Gribacheva I.A., Popova T.F., Taneeva E.V., Roerich K.V., Petrova E.V., Shchepankevich M.S.</i> Mild cognitive impairment treatment issues	110
<i>Kulesh A.A., Demin D.A.</i> Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation	115
<i>Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M.</i> On the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis	122

CLINICAL GUIDELINES

<i>Emelin A. Yu., Lobzin V. Yu.</i> Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment.	131
--	-----

EXPERT CONSENSUS

<i>Krasnov V.S., Bakhtiyarova K.Z., Evdoshenko E.P., Korobko D.S., Simaniv T.O., Totolyan N.A., Khachanova N.V., Shumilina M.V., Davydovskaya M.V.</i> Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy.	139
--	-----

Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение

Кулеш А.А.¹, Парфенов В.А.²

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²кафедра 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
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Обсуждается эпидемиология вестибулярной мигрени (ВМ), которая выступает наиболее частой причиной эпизодического головокружения. Схематически рассмотрен патогенез заболевания, ключевой особенностью которого является нарушение взаимодействия тригемино-васкулярной системы, ноцицептивных центров ствола мозга, таламокортикальных сетей и вестибулярной системы. Представлена клиническая картина заболевания в виде спонтанного, позиционного, визуально-индуцированного и вызванного движением головы головокружения, кохлеарных и других симптомов. Проанализировано соотношение вестибулярных симптомов и головной боли. Отражены данные неврологического и вестибулярного обследования, подробно рассмотрены особенности позиционного нистагма. Представлены диагностические критерии заболевания. Рассмотрены подходы к купированию и профилактике приступов ВМ.

Ключевые слова: головокружение; вестибулярная мигрень; диагностика; лечение; профилактика.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11

Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment

Kulesh A.A.¹, Parfenov V.A.²

¹Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

²Department of Nervous 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

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The epidemiology of vestibular migraine (VM), which is the most common cause of episodic dizziness, is discussed. The pathogenesis schematic is discussed, the key feature of which is the disturbance of the interaction of trigemino-vascular system, nociceptive centers of the brain stem, thalamocortical networks and the vestibular system. The clinical picture of the disease is presented in the form of spontaneous, positional, visually induced and head movement-induced dizziness, cochlear and other symptoms. The relation of vestibular symptoms and headache was analyzed. The data of neurological and vestibular examination are reflected, the features of positional nystagmus are considered in detail. The diagnostic criteria of the disease are presented. Approaches to VM attacks relief and prevention are considered.

Keywords: dizziness; vestibular migraine; diagnostics; treatment; prevention.

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

For reference: Kulesh AA, Parfenov VA. Vestibular migraine: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-4-11

В ежедневной амбулаторной и неотложной клинической практике врач-невролог часто сталкивается с головокружением, которое характеризуется полиморфной клинической картиной, непредсказуемым течением и не соответствует критериям частых причин вестибулярных нарушений — доброкачественного позиционного головокружения (ДППГ) и вестибулярного нейронита [1–3]. Более того, в течении, казалось бы, установленного заболевания (вертебробазилярный инсульт, вестибулярный

нейронит, ДППГ) нередко прослеживаются нетипичные черты, которые заставляют заподозрить другой диагноз. Тщательный сбор анамнеза зачастую позволяет выявить у этих пациентов мигрень. Коморбидность мигрени и головокружения известна давно, однако интерес к проблеме вестибулярной мигрени (ВМ) резко возрос в последние два десятилетия. Благодаря работам Т. Brandt, М. Dieterich, Н. Neuhauser, Т. Lempert, Р. Baloh, Р. Teggi и других специалистов сформирована концепция патогене-

неза ВМ, описана ее семиотика и предложены подходы к лечению [4–8]. В 2012 г. Международное общество головной боли (International Headache Society) и Общество Барани (Barany Society) опубликовали первый консенсус по диагностическим критериям ВМ [9], который был обновлен в 2022 г. [10]. В отличие от типичной мигренозной ауры, длящейся 5–60 мин, вестибулярные симптомы при ВМ могут сохраняться на протяжении часов и дней, что негативно сказывается на повседневной активности пациентов [11]. При этом ВМ редко диагностируется [12]. Лишь у каждого десятого пациента ВМ выявляется при первом обращении к неврологу [13]. Несвоевременная диагностика ВМ может привести к хронизации головной боли, злоупотреблению анальгетиками и развитию тревожного расстройства [14]. В когорте, вошедшей в исследование А.В. Ли и соавт. (2017), половина пациентов с ВМ были доставлены в стационар экстренно с предположительным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения [15], что указывает на значимость проблемы и для неотложной неврологии. Целью настоящего обзора является ознакомление врачей с современными подходами к диагностике и лечению ВМ.

Эпидемиология

Мигрень и ассоциированные с ней синдромы выступают самой частой причиной вестибулярного (системного) и невестибулярного (несистемного) эпизодического головокружения во взрослом и детском возрасте [16]. Треть пациентов с мигренью в течение жизни испытывают головокружение [8]. Распространенность ВМ у взрослых, по результатам популяционного исследования, проведенного в США, составляет 2,7% [17], что превышает распространенность ДППГ (1,6%) [18] и болезни Меньера (0,2–0,3%) [19]. ВМ имеет место у 5% женщин среднего возраста [20] и 6–20% пациентов, обратившихся в специализированную клинику [13, 21, 22]. У пациентов с доброкачественным рецидивирующим головокружением (ДРГ) частота встречаемости мигрени колеблется от 60 до 80% [23]. Сложность точной оценки распространенности ВМ связана с вариабельностью ее течения. ВМ может дебютировать в любом возрасте, однако чаще развивается у пациентов с длительным анамнезом мигрени [5]. Средний возраст пациентов с ВМ составляет 44 года [24]. Обычно сначала приступы мигрени проявляются только головной болью (в среднем в 22–25 лет), ВМ появляется позднее (в среднем в 37–39 лет), что затрудняет постановку диагноза [11, 25]. ВМ встречается в 2–4 раза чаще у женщин [8, 11, 24, 25], при этом симптомы более выражены в перименопаузальном периоде [26]. В группе пациентов с ВМ, в сравнении с группой пациентов с мигренью без ВМ, больше женщин, особенно постменопаузального возраста,

чаще встречаются депрессия, склонность к укачиванию (болезнь движения), жалобы на нарушение равновесия и головную боль, спровоцированную пищевыми триггерами [27]. Таким образом, типичный пациент с ВМ – женщина с мигренью в анамнезе, у которой головная боль уменьшилась после менопаузы, однако через несколько лет после облегчения цефалгии появились вестибулярные симптомы [11, 28].

Патогенез

В патогенезе ВМ обсуждаются генетические, нейрохимические и воспалительные механизмы, изученные в первую очередь в отношении мигрени [7]. Развитие ВМ связано с взаимодействием тригеминоваскулярной системы, ноцицептивных центров ствола мозга, таламокортикальных сетей и вестибулярной системы [11, 28, 29] (рис. 1).

Клиническая картина

ВМ проявляется различными типами вестибулярного головокружения, включая спонтанное, позиционное, визуально-индуцированное, вызванное движением головы; а также невестибулярным головокружением с тошнотой, вызванным движением головы [7, 11]. Следует отметить, что, в соответствии с определением Общества Барани, под вестибулярным головокружением понимают мнимое ощущение движения собственного тела или ощущение искаженного движения тела во время обычного движения головой, тогда как термин «невестибулярное головокружение» подразумевает ощущение нарушенной пространственной ориентации без искажения восприятия движения [30]. В исследовании А.С. Young и соавт. (2022) показано, что 81% амбулаторных пациентов с ВМ предъявляют жалобы на головную боль, 72% – на вращательное головокружение, 58% – на укачивание и 31% – на чувствительность к движению [31].

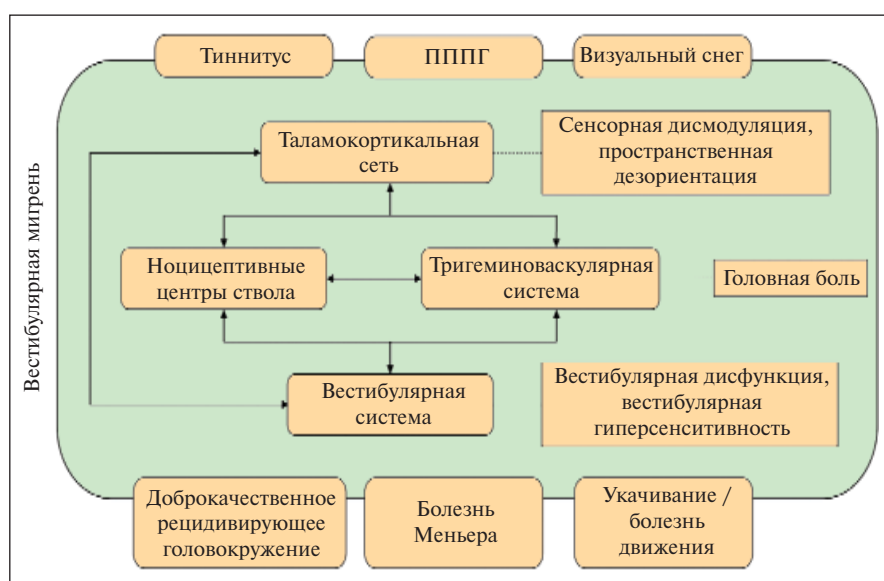


Рис. 1. Патогенез ВМ и смежные синдромы (по [11, 28, 29], с дополнениями).

ПППГ – персистирующее постурально-перцептивное головокружение

Fig. 1. Pathogenesis of VM and related syndromes (according to [27, 31], with additions)

Позиционное головокружение. От 40 до 70% пациентов с ВМ испытывают позиционное головокружение [32]. Оно может быть транзиторным или возникать при определенном положении головы [7]. У 12% пациентов с ВМ в межприступный период возникает ДППГ [26]. Некоторые пациенты с ранее диагностированным ДППГ могут на самом деле страдать ВМ. Так, анализ крупного университетского регистра (Тайвань) показал, что ВМ выступает второй (27%) по частоте причиной позиционного головокружения у амбулаторных пациентов после ДППГ (29%). При этом у 11% пациентов наблюдался атипичный позиционный нистагм, большинство случаев которого обусловлены ВМ. У 59% пациентов позиционное головокружение не сопровождалось нистагмом, в этом случае основным диагнозом также являлась ВМ. При наличии головной боли вероятность ВМ возрастала почти в 4 раза [33]. Примечательно, что у половины пациентов с рецидивирующим ДППГ (три и более эпизода в течение 6 мес с разрешением симптомов после маневра Эпли) имеется мигренозная головная боль, у другой половины — мигрень-ассоциированные симптомы, не удовлетворяющие критериям мигрени. Авторы исследования полагают, что рецидивирующее ДППГ может быть манифестацией мигрени со стороны внутреннего уха — «отомигрени», включающей кохлеарные, вестибулярные и кохлеовестибулярные симптомы [34]. Наконец, показано, что персистирующий геотропный меняющийся направление позиционный нистагм ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями и анамнезом мигрени [35]. В отношении взаимосвязи ВМ и ДППГ интересны данные о частом выявлении дефицита 25-гидроксивитамина D в плазме крови у пациентов с ВМ [36].

Головокружение, вызванное движением головы, проявляется неустойчивостью, иллюзией движения и тошнотой, которые усиливаются или провоцируются движениями головы [7]. У пациентов с ВМ часто наблюдается предрасположенность к укачиванию (болезни движения) [37, 38]. **Визуально-индуцированное головокружение** (вызванное движущимися зрительными объектами, например движением транспортного потока или сценами в кино) характерно для ВМ и может сохраняться в некоторой степени между приступами [7]. **Тошнота и неустойчивость** — часто встречающиеся, однако неспецифические признаки ВМ [7]. У 52–61% пациентов до развития вестибулярных симптомов имелось укачивание [24, 26]. Приступы ВМ могут быть настолько сильными, что вынуждают пациентов оставаться в постели в течение одного-двух дней и избегать малейшего движения головы [7]. Следует отметить, что тип вестибулярных симптомов при ВМ зависит от возраста: после 40 лет чаще встречается спонтанное невестибулярное головокружение, но реже — спонтанное вестибулярное или зрительно-индуцированное головокружение, которые более характерны для молодого возраста [39].

Соотношение вестибулярных симптомов и головной боли. ВМ может возникать как в сочетании с головной болью, так и без нее. У 30% взрослых пациентов во время приступа головной боли наблюдается эпизодическое головокружение, у 16% — в начале головной боли, у 10% — в течение 2 ч до боли, у 3% пациентов — в течение 48 ч [6]. Часто при головокружении наблюдается менее выраженная по сравнению с обычной мигренью головная боль [7]. Выраженная головная боль характерна для пациентов моложе 40 лет, то-

гда как в старшей возрастной группе доминируют вестибулярные симптомы [26]. У пациентов с ВМ чаще, в сравнении с пациентами с мигренью без головокружения, отмечается затылочная головная боль (44% против 18%) [39]. Пациенты, у которых в дебюте мигрени головокружение и головная боль конкурируют, отличаются от пациентов с моносимптомным началом большей частотой и продолжительностью эпизодов головокружения. У пациентов с дебютом заболевания в виде головной боли последующее развитие головокружения приводит к снижению частоты, продолжительности и интенсивности приступов головной боли, а также сопутствующих симптомов, особенно у женщин перименопаузального возраста. Это может свидетельствовать о том, что вестибулярная стимуляция ингибирует тригеминальный болевой путь, тогда как болевая тригеминальная стимуляция пролонгирует возбуждение вестибулярной системы [40].

Другие симптомы мигрени. Наряду с головокружением пациенты могут испытывать фото-, фоно- и осмофобию, а также зрительную или другие виды ауры. Эти симптомы имеют важное диагностическое значение, поскольку доказывают связь головокружения и мигрени, и требуют активного выявления [6].

Кохлеарные симптомы. Снижение слуха, шум и ощущение заложенности в ушах наблюдается у 20–40% пациентов с ВМ [41, 42]. Снижение слуха обычно незначительное и преходящее, однако у 20% пациентов с годами развивается легкая двусторонняя нейросенсорная тугоухость [43]. Шум в ушах (тиннитус) наблюдается у половины пациентов с ВМ, и у каждого третьего пациента он носит пульсирующий характер [44]. Многие пациенты описывают шум в качестве продромального проявления или как симптом, который появляется во время приступа мигрени [45].

Продолжительность эпизодов. Длительность приступа варьирует: у трети пациентов она составляет несколько минут, у трети — часы, у 25% больных — дни. Оставшиеся 15% пациентов имеют кратковременные эпизоды (в течение нескольких секунд), которые, как правило, повторяются при движении головы или зрительной стимуляции. У этих пациентов продолжительность эпизода определяется как общий период, в течение которого рецидивируют короткие приступы. Длительность основного эпизода ВМ редко превышает 72 ч [7].

Факторы, провоцирующие головокружение, включают менструацию, депривацию сна, стресс, прием некоторых продуктов питания (например, красное вино и созревший сыр) и сенсорные стимулы (яркий или мерцающий свет, сильный запах или шум) [7]. У большинства пациентов во время приступа наблюдается спровоцированное (визуально-индуцированное или при движении головы) и спонтанное головокружение, сопровождаемое фото- и фонофобией (90%), тошнотой (80%), аурой (60%) и головной болью (50%); в межприступный период многие пациенты испытывают визуально-индуцированное (89%), связанное с движением головы (66%) и персистирующее (51%) головокружение [24].

Диагностика

Неврологическое обследование. У большинства пациентов стандартное неврологическое и отоларингологическое об-

следование в межприступный период не выявляет изменений; возможен позиционный нистагм [7]. Наблюдаемый во время эпизода ВМ нистагм может иметь как центральные, так и периферические характеристики [32]. Чаще всего наблюдаются центральный спонтанный нистагм, центральный позиционный нистагм или их сочетание [32, 46]. В исследовании A.S. Young и соавт. (2021) спонтанный нистагм наблюдался у 71% пациентов во время приступа (у половины — горизонтальный, у каждого пятого — вертикальный) и у 15% в межприступный период; чисто позиционный нистагм — у 26 и 55% соответственно [31].

Позиционный нистагм обычно персистирующий и часто горизонтальный, бьющий как к нижележащему (геотропный), так и к вышележащему уху (апогеотропный) [46, 47]. Соответственно, данный нистагм сходен с таковым при ДППГ с поражением горизонтального полукружного канала. У каждого пятого пациента с ВМ в момент приступа наблюдается вертикальный позиционный нистагм (примерно в равной степени — бьющий вверх и вниз), почти у каждого десятого — торсионный нистагм. Для позиционного нистагма при ВМ характерна низкая скорость (2–7 градусов в секунду) [46]. Некоторые авторы выделяют характерное для ВМ псевдо-ДППГ, которое характеризуется рецидивированием позиционного и атипичного позиционного головокружения, симптомами или анамнезом мигрени, легкой или неспецифической головной болью и неэффективностью простых репозиционных маневров. В группе из 25 пациентов J. Yu и соавт. (2020) показана эффективность вальпроевой кислоты в сочетании с репозиционными маневрами [48]. Таким образом, ВМ должна быть заподозрена при наличии у пациента атипичного позиционного нистагма / головокружения, к числу основных характеристик которого относятся: выявление других неврологических симптомов, наличие изолированного меняющего направление позиционного нистагма, отсутствие латентного периода, низкая скорость, большая продолжительность и отсутствие ответа на репозиционные маневры [49].

Изредка у пациентов наблюдаются *периферический спонтанный нистагм* и односторонний дефицит вестибуло-окулярного рефлекса [7]. Нарушение равновесия — частый симптом в течение приступа, тогда как транзиторное легкое или умеренное снижение слуха наблюдается реже [32].

Вестибулярное обследование. Пациенты с ВМ не имеют специфических изменений ни во время эпизода, ни в межприступный период. Инструментальное обследование позволяет исключить другие заболевания. При интерпретации результатов следует учитывать, что незначительные признаки периферической и центральной вестибулярной дисфункции часто встречаются у пациентов с ВМ в бессимптомный период [7]. Так, в исследовании S. Beh и соавт. (2019) изменения в межприступный период имели место у 43% пациентов и включали индуцированный гипервентиляцией, встряхиванием головы и вибрацией нистагм, а также позиционный нистагм [24].

Диагностические критерии. Консенсусные критерии ВМ разработаны Международным обществом головной бо-

ли (International Headache Society) и Обществом Барани (Barany Society) и включены в приложение Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) в раздел А 1.6 «Эпизодические синдромы, которые могут быть ассоциированы с мигренью» [50]. Данные критерии относятся только к случаям достоверной ВМ, тогда как в диагностических критериях Общества Барани выделяется вероятная ВМ, наиболее применимая в клинической практике [10] (табл. 1).

В настоящее время обсуждается расширение диагностических критериев ВМ с охватом пациентов как с эпизодической (приступ менее 5 мин), так и хронической (приступ дольше 72 ч) ВМ [51].

Лечение

Рекомендации по лечению основаны на наблюдательных исследованиях, клиническом опыте, мнении экспертов и в общем соответствуют подходам, используемым при мигрени [7, 8, 11].

Таблица 1. *Диагностические критерии ВМ в МКГБ-3 и классификации Общества Барани (Barany Society)*

Table 1. *Diagnostic criteria for VM according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) and Barany Society classification*

Вестибулярная мигрень (критерии МКГБ-3)	
А	По крайней мере 5 эпизодов, удовлетворяющих критериям В и Г
Б	Наличие мигрени или мигрени с аурой в настоящее время или в анамнезе в соответствии с критериями МКГБ-3
В	Вестибулярные симптомы умеренной или выраженной интенсивности, длящиеся от 5 мин до 72 ч
Г	По крайней мере половина эпизодов ассоциированы как минимум с одной из трех характеристик мигрени: 1. Головная боль по крайней мере с двумя из четырех характеристик: а) односторонняя локализация; б) пульсирующий характер; в) умеренная или выраженная интенсивность; г) усиливается при обычной физической нагрузке 2. Фото- и фонофобия 3. Зрительная аура
Д	Нет данных, свидетельствующих о наличии другого заболевания из МКГБ-3 или другого вестибулярного расстройства
Вероятная вестибулярная мигрень (критерии Общества Барани)	
А	По крайней мере 5 эпизодов с вестибулярными симптомами длительностью от 5 мин до 72 ч
Б	Соблюдение только одного из критериев МКГБ-3 — Б или Г
В	Нет данных, свидетельствующих о наличии другого заболевания из МКГБ-3 или другого вестибулярного расстройства

Купирование приступа. При острых и продолжительных приступах для облегчения головокружения и тошноты могут быть использованы антигистаминные препараты: дименгидринат (50–100 мг каждые 6 ч) и дифенгидрамин (25–50 мг каждые 6 ч), метоклопрамид (10 мг каждые 4 ч), — а также бензодиазепины [7, 8, 11, 52, 53]. Ряд небольших исследований указывают на потенциальную эффективность триптанов [54–56]. Внутривенное введение метилпреднизолона (1000 мг/сут в течение 1–3 дней) показало эффективность в серии из четырех пациентов с длительным (более суток) приступом [57]. Блокада большого затылочного нерва [58] и стимуляция блуждающего нерва [59] рассматриваются в качестве возможных терапевтических опций.

Немедикаментозная профилактика. Важную роль играют минимизация провоцирующих факторов, избегание как недосыпания, так и пересыпания, а также пищевых триггеров, регулярная физическая активность [7, 60]. Вестибулярная реабилитация включает упражнения на устойчивость взгляда и привыкание, тренировку ходьбы и равновесия; могут быть эффективны занятия танцами и настольным теннисом [61–63]. Пациентам с редкими и тяжелыми приступами достаточно объяснения природы заболевания и его доброкачественного характера. Целесообразно формирование у пациента представления о ВМ как о состоянии постоянной повышенной чувствительности нервной системы, которая достигает пика во время приступа, однако сохраняется и в межприступный период. Это важно для объяснения того, что менее интенсивные симптомы, такие как головокружения при повороте головы, визуально-индуцированное головокружение, утомляемость и непереносимость стресса, могут сохраняться вне приступа [7, 64].

Медикаментозная профилактика приступов. Профилактическое лечение показано при высокой частоте и/или тяжести приступов. Имеется некоторая доказательная база, подтверждающая эффективность при ВМ ингибиторов карбоангидразы, противоэпилептических препаратов, антидепрессантов, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и ботулотоксина типа А [65–70]. Появляются данные, указывающие на эффективность в лечении ВМ препаратов, блокирующих рецепторы кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP) [71]. С учетом отсутствия значимых различий в эффективности отдельных средств [72], препарат выбирается в первую очередь с учетом сопутствующих заболеваний и ожидаемых побочных эффектов (табл. 2). Как правило, лечение начинают с низких доз с постепенным их увеличением. Пациенты должны отслеживать частоту и тяжесть приступов в дневнике. Важно оценить ответ на лечение через 2–3 мес. При этом реальной целью является снижение частоты атак на 50%. Если нет эффекта, препарат должен быть отменен и заменен другим. При положительном эффекте в течение как минимум 6 мес препарат можно постепенно отменять [7, 64].

Алгоритм диагностики и лечения ВМ представлен на рис. 2.

Заключение

ВМ является частым эпизодическим вестибулярным расстройством, характеризующимся чрезвычайно вариабельным течением. При сборе анамнеза у пациентов с эпи-

зодическим головокружением следует обращать внимание на вестибулярные симптомы (спонтанное, позиционное, визуально-индуцированное и вызванное движением головы головокружение), кохлеарные проявления, а также наличие и особенности головной боли и связанных феноменов (аура, фото- и фонофобия). При оценке неврологического и вестибулярного статуса в момент приступа ВМ важен подробный анализ позиционного нистагма с определением его типичности или атипичности, в межприступный период также может быть информативна оценка нистагма, индуцированного гипервентиляцией, встряхиванием головы и вибрацией. Лечение пациентов с ВМ заключается в купировании приступа, немедикаментозной профилактике и назначении препаратов для профилактики повторных эпизодов.

Таблица 2. *Препараты для профилактики приступов ВМ (по [7, 61, 64])*
Table 2. *Drugs for the prevention of VM attacks (according to [7, 63, 66])*

Препарат	Суточная доза, мг	Системные побочные действия
<i>Бета-блокаторы</i>		
Пропранолол	40–240	Утомляемость, гипотензия, импотенция, депрессия, констрикция бронхов
Метопролол	50–200	То же
<i>Противоэпилептические препараты</i>		
Топирамат	50–100	Парестезии, сонливость, снижение массы тела, когнитивные нарушения
Вальпроевая кислота	600–900	Увеличение массы тела, седация, пороки развития плода
Ламотриджин	25–100	Сыпь, головокружение, сонливость и желудочно-кишечная дисфункция
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>		
Флунаризин	5–10	Увеличение массы тела, седация, депрессия, желудочно-кишечная дисфункция
Циннаризин	20–75	Увеличение массы тела, сонливость, нечеткость зрения, сухость во рту,
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	50–100	Седация, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, увеличение массы тела, запор, задержка мочи, нарушение сердечной проводимости
Венлафаксин	25–150	Тошнота, инсомния, сердцебиение, вялость или утомляемость, сонливость и сексуальная дисфункция
Пизотифен	1,5–6	Увеличение массы тела, седация
<i>Ингибиторы карбоангидразы</i>		
Ацетазоламид	250–750	Парестезии, тошнота, седация, гипокалиемия

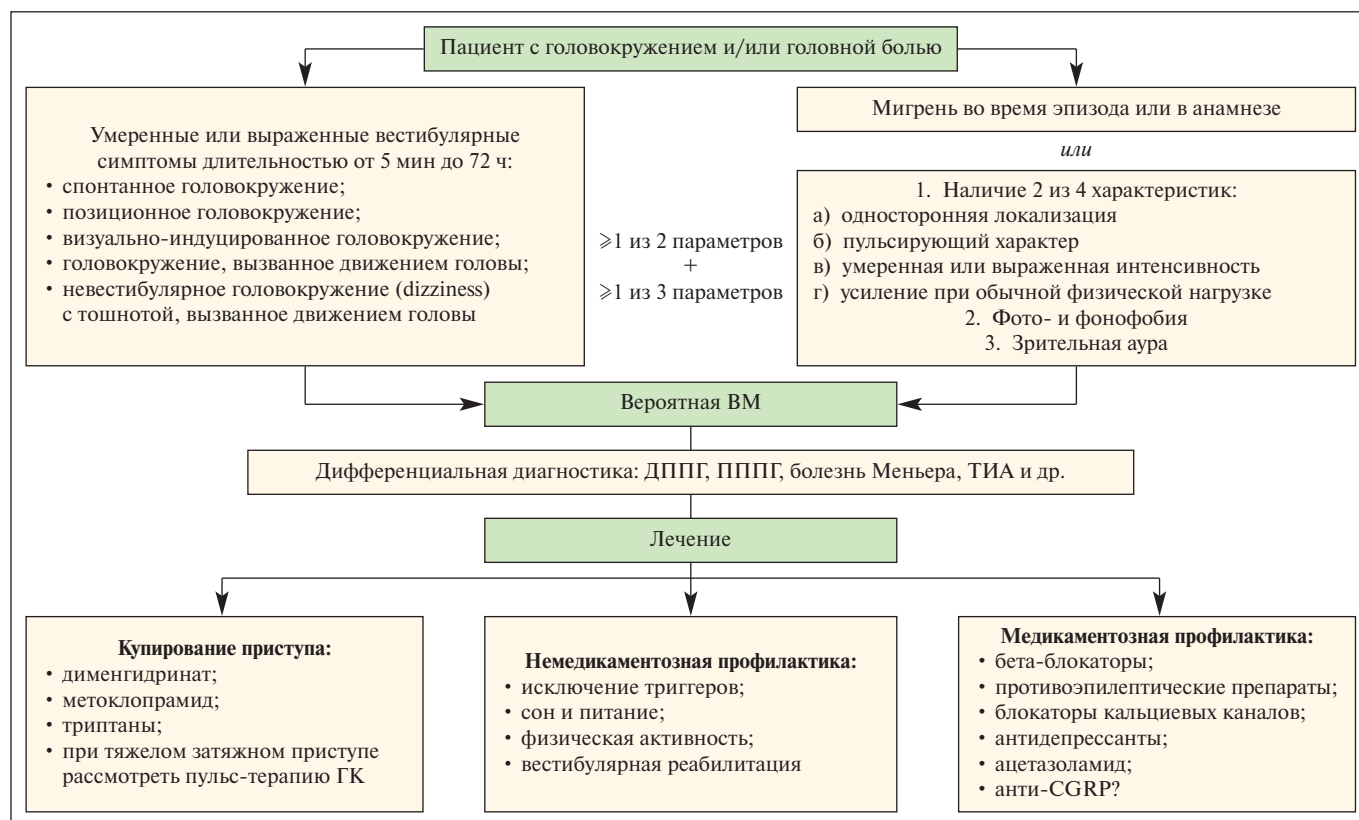


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения ВМ.
 ТИА — транзиторная ишемическая атака; ГК — глюкокортикостероиды
Fig. 2. Algorithm for the diagnosis and treatment of VM

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е изд. Москва: МИА; 2019. 208 с. Доступно по ссылке: <https://medknigaservis.ru/product/golovokruzhenie-diagnostika-i-lechenie-rasprostrannnye-diagnosticheskie-oshibki> [Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. *Golovokruzheniye: diagnostika i lecheniye, rasprostrannnyye diagnosticheskiye oshibki* [Dizziness: diagnosis and treatment, common diagnostic errors]. 3rd ed. Moscow: MIA; 2019. 208 p. Available from: <https://medknigaservis.ru/product/golovokruzhenie-diagnostika-i-lechenie-rasprostrannnye-diagnosticheskie-oshibki> (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Кулеш АА, Демин ДА и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 [Parfenov VA, Kulesh AA, Demin DA, et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):41-9. doi: 10.17116/jnevro202112112241 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Демин ДА, Гусева АЛ и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 [Kulesh AA, Dyomin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2021;26(4):50-9. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59 (In Russ.)].
- Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999 Oct;246(10):883-92. doi: 10.1007/s004150050478
- Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):436-41. doi: 10.1212/wnl.56.4.436
- Teggi R, Colombo B, Albera R, et al. Clinical Features, Familial History, and Migraine Precursors in Patients with Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache*. 2018 Apr;58(4):534-44. doi: 10.1111/head.13240
- Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003
- Baloh RW. Vestibular Migraine I: Mechanisms, Diagnosis, and Clinical Features. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):76-82. doi: 10.1055/s-0039-3402735
- Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167-72. doi: 10.3233/VES-2012-0453
- Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria I. *J Vestib Res*. 2022;32(1):1-6. doi: 10.3233/VES-201644
- Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*. 2020 Jan;40(1):107-21. doi: 10.1177/0333102419869317
- Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4
- Cho SJ, Kim BK, Kim BS, et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):454-62. doi: 10.1177/0333102415597890

14. Чечет ЕА, Парфенов ВА. Вестибулярная мигрень у пациента с хронической головной болью напряжения, лекарственно-индуцированной головной болью и тревожным расстройством. *Неврологический журнал*. 2017;22(2):97-104.
[Chechet EA, Parfenov VA. Vestibular migraine in a patient with chronic tension headache, medication overuse headache and anxiety disorders. *Nevrologicheskii zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2017;22(2):97-104 doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-2-97-104 (In Russ.)].
15. Ли АВ, Пархоменко ЕВ, Баринов АН. Вестибулярная мигрень: диагностика и оптимизация терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):59-66.
[Li AV, Parkhomenko EV, Barinov AN. Vestibular migraine: diagnostic difficulties and treatment optimization. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8):59-66. doi: 10.17116/jnevro20171178159-66 (In Russ.)].
16. Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol*. 2016 Apr;263 Suppl 1:S82-9. doi: 10.1007/s00415-015-7905-2
17. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018 Sep;39(8):1037-44. doi: 10.1097/MAO.0000000000001900
18. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jul;78(7):710-5. doi: 10.1136/jnnp.2006.100420
19. Kim MH, Cheon C. Epidemiology and Seasonal Variation of Meniere's Disease: Data from a Population-Based Study. *Audiol Neurotol*. 2020;25(4):224-30. doi: 10.1159/000506921
20. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. *Cephalalgia*. 2011 Jan;31(1):77-83. doi: 10.1177/0333102410373152
21. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Вестибулярное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125
[Antonenko LM, Parfenov VA. Vestibular vertigo. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):125-30. doi: 10.17116/jnevro2020120061125 (In Russ.)].
22. Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):225-33. doi: 10.1111/coa.12699
23. Cha YH, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia*. 2009 May;29(5):550-5. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01770.x
24. Beh SC, Masrour S, Smith SV, Friedman DI. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019 May;59(5):727-40. doi: 10.1111/head.13484
25. Teggi R, Colombo B, Albera R, et al. Clinical Features of Headache in Patients With Diagnosis of Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Front Neurol*. 2018 Jun 5;9:395. doi: 10.3389/fneur.2018.00395
26. Celebisoy N, Kisabay Ak A, Ezdemir HN, et al. Vestibular migraine, demographic and clinical features of 415 patients: A multicenter study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Apr;215:107201. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107201
27. Özcelik P, Kocoglu K, Öztürk V, et al. Characteristic differences between vestibular migraine and migraine only patients. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):336-41. doi: 10.1007/s00415-021-10636-0
28. Mallampalli MP, Rizk HG, Kheradmand A, et al. Care Gaps and Recommendations in Vestibular Migraine: An Expert Panel Summit. *Front Neurol*. 2022 Jan 3;12:812678. doi: 10.3389/fneur.2021.812678
29. Klein A, Schankin CJ. Visual snow syndrome, the spectrum of perceptual disorders, and migraine as a common risk factor: A narrative review. *Headache*. 2021 Oct;61(9):1306-13. doi: 10.1111/head.14213
30. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19(1-2):1-13. doi: 10.3233/VES-2009-0343
31. Young AS, Nham B, Bradshaw AP, et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia*. 2021 Sep;41(10):1039-52. doi: 10.1177/03331024211006042
32. Von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2005 Feb;128(Pt 2):365-74. doi: 10.1093/brain/awh351
33. Chen CC, Wang CY, Chen PY, et al. Clinical Spectrum of Positional Vertigo in an Outpatient Setting. *Ear Hear*. 2022 Jul-Aug 01;43(4):1256-61. doi: 10.1097/AUD.0000000000001177
34. Bruss D, Abouzari M, Sarna B, et al. Migraine Features in Patients With Recurrent Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol*. 2021 Mar 1;42(3):461-5. doi: 10.1097/MAO.0000000000002976
35. Si L, Shen B, Li Y, et al. Clinical Characteristics of Patients with Persistent Apogeotropic and Persistent Geotropic Direction-Changing Positional Nystagmus. *J Clin Neurol*. 2021 Jul;17(3):443-54. doi: 10.3988/jcn.2021.17.3.443
36. Беденко АС, Антоненко ЛМ. Метаболические нарушения у пациентов с вестибулярной мигренью. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(4):359-66. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.094
- [Bedenko AS, Antonenko LM. Metabolic disorders in patients with vestibular migraine. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(4):359-66. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.094 (In Russ.)].
37. Mordin L, Chamberlain F, Cheema S, et al. Motion sickness in migraine and vestibular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):585-7. doi: 10.1136/jnnp-2014-308331
38. Гассиева ДМ, Замерград МВ, Табеева ГР. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(1):88-96. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96
[Gassieva DM, Zamergrad MV, Tabeeva GR. Association between migraine and vestibular disorders. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(1):88-96. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96 (In Russ.)].
39. Wattiez AS, O'Shea SA, Ten Eyck P, et al. Patients with Vestibular Migraine are More Likely to Have Occipital Headaches than those With Migraine Without Vestibular Symptoms. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1581-91. doi: 10.1111/head.13898
40. Yan M, Guo X, Liu W, et al. Temporal Patterns of Vertigo and Migraine in Vestibular Migraine. *Front Neurosci*. 2020 Apr 15;14:341. doi: 10.3389/fnins.2020.00341
41. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Meniere's disease, vestibular migraine, and Meniere's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol*. 2012 Sep;33(7):1235-44. doi: 10.1097/MAO.0b013e31825d644a
42. Tabet P, Saliba I. Meniere's Disease and Vestibular Migraine: Updates and Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2017 Sep;9(9):733-44. doi: 10.14740/jocmr3126w. Epub 2017 Jul 27.
43. Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, et al. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology*. 2012 Oct 9;79(15):1607-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e264f
44. Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. Do we need to reconsider the classification of vestibular migraine? *Expert Rev Neurother*. 2021 May;21(5):503-16. doi: 10.1080/14737175.2021
45. Chen WH, Hsu YL, Chen YS, Yin HL. Clocking tinnitus: An audiology symptom of migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019 Feb;177:73-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.01.001
46. Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurotol*. 2010;15(4):241-6. doi: 10.1159/000255440
47. Lechner C, Taylor RL, Todd C, et al. Causes and characteristics of horizontal positional nystagmus. *J Neurol*. 2014 May;261(5):1009-17. doi: 10.1007/s00415-013-7223-5

48. Yu J, Yu Q, Guan B, et al. Pseudo-Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Retrospective Study and Case Report. *Front Neurol*. 2020 Mar 24;11:187. doi: 10.3389/fneur.2020.00187
49. Carmona S, Zalazar GJ, Fernandez M, et al. Atypical Positional Vertigo: Definition, Causes, and Mechanisms. *Audiol Res*. 2022 Mar 14;12(2):152-61. doi: 10.3390/audiol-res12020018
50. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Available from: <https://ichd-3.org/> (accessed 11.27.2020).
51. Chae R, Krauter R, Pasquesi LL, Sharon JD. Broadening the vestibular migraine diagnosis criteria: A prospective cohort study on vestibular migraine subtypes. *J Vestib Res*. 2022 Feb 2. doi: 10.3233/VES-210117
52. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):106-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-106-110
- [Antonenko LM, Parfenov VA. Drug therapy for peripheral vestibular vertigo. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):106-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-106-110 (In Russ.)].
53. Замерград МВ, Морозова СВ. Современные подходы к медикаментозному лечению вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):101-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106
- [Zamergrad MV, Morozova SV. Modern approaches to drug treatment for vestibular vertigo. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):101-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-101-106 (In Russ.)].
54. Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):882-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000049476.40047.a3
55. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs. *J Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):81-8. doi: 10.1007/s10194-010-0250-z
56. Cassano D, Pizza V, Busillo V. P074. Almotriptan in the acute treatment of Vestibular migraine: a retrospective study. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16(Suppl 1):A114. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A114
57. Prakash S, Shah ND. Migrainous vertigo responsive to intravenous methylprednisolone: case reports. *Headache*. 2009 Sep;49(8):1235-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01474.x
58. Baron EP, Cherian N, Tepper SJ. Role of greater occipital nerve blocks and trigger point injections for patients with dizziness and headache. *Neurologist*. 2011 Nov;17(6):312-7. doi: 10.1097/NRL.0b013e318234e966
59. Beh SC. Nystagmus and Vertigo in Acute Vestibular Migraine Attacks: Response to Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation. *Otol Neurotol*. 2021 Feb 1;42(2):e233-e236. doi: 10.1097/MAO.0000000000002892
60. Roberts RA, Watford KE, Picou EM, et al. Effects of Lifestyle Modification on Vestibular Migraine. *Otol Neurotol*. 2021 Dec 1;42(10):e1537-e1543. doi: 10.1097/MAO.0000000000003297
61. Li M, Xu X, Qi W, et al. Vestibular migraine: the chameleon in vestibular disease. *Neurol Sci*. 2021 May;42(5):1719-31. doi: 10.1007/s10072-021-05133-1
62. Balci B, Akdal G. Outcome of vestibular rehabilitation in vestibular migraine. *J Neurol*. 2022 Jul 8. doi: 10.1007/s00415-022-11250-4
63. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями. *Медицинский совет*. 2017;(1S):33-7. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37
- [Antonenko LM, Parfenov VA. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1S):33-7. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-33-37 (In Russ.)].
64. Von Brevern M, Lempert T. Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Semin Neurol*. 2020 Feb;40(1):83-6. doi: 10.1055/s-0039-3402067
65. Celebisoy N, Gökçay F, Karahan C, et al. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;273(10):2947-51. doi: 10.1007/s00405-015-3874-4
66. Li G, Xu J, Zhou X, Wu S, Yin Y, Zhuang J, Li F. [The efficacy of topiramate and flunarizine hydrochloride for prophylactic treatment of vestibular migraine]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021 Sep;35(9):784-7;795. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.004 (In Chinese).
67. Rashid SMU, Sumaria S, Koohi N, et al. Patient Experience of Flunarizine for Vestibular Migraine: Single Centre Observational Study. *Brain Sci*. 2022 Mar 22;12(4):415. doi: 10.3390/brainsci12040415
68. Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2020 May;45(5):323-30. doi: 10.1136/rapm-2019-101207
69. Görür K, Gür H, Ismi O, et al. The effectiveness of propranolol, flunarizine, amitriptyline and botulinum toxin in vestibular migraine complaints and prophylaxis: a non-randomized controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022 Nov-Dec;88(6):975-81. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.02.005. Epub 2021 Mar 7.
70. Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, et al. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):186-94. doi: 10.1002/lary.28546
71. Hoskin JL, Fife TD. New Anti-CGRP Medications in the Treatment of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2022 Jan 27;12:799002. doi: 10.3389/fneur.2021.799002
72. Liu F, Ma T, Che X, et al. The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2017 Oct 11;8:524. doi: 10.3389/fneur.2017.00524

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
06.09.2022/24.10.2022/25.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом

Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В.
 Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский
 федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь
 Россия, Республика Крым, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Улучшение функции верхней конечности при детском церебральном параличе (ДЦП) — одна из главных задач реабилитационного лечения и социализации пациента.

Цель исследования — определение динамики концентрации нейротрофических факторов (НТФ) в периферической крови у детей с ДЦП на фоне восстановительного лечения с использованием методики «неинвазивный интерфейс “мозг — компьютер — экзоскелет кисти”» («НИМК — экзоскелет кисти»).

Пациенты и методы. Обследован 151 пациент в возрасте от 12 до 18 лет со спастическими формами ДЦП. В комплекс реабилитационного лечения были включены тренировки на программно-аппаратном комплексе «НИМК — “Экзокисть-2”». Определялась динамика уровня спастичности, мышечной силы в паретичных конечностях, объема бытовых навыков, концентрации НТФ (фактора роста головного мозга — BDNF; нейротрофинов 3 и 4/5 — NT3, NT4/5; факторов роста фибробластов — FGF1 и FGF2) в периферической крови.

Результаты и обсуждение. Получен положительный результат применения комбинированной методики «НИМК — экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, выразившийся в увеличении силы мышц верхних конечностей, повышении работоспособности, улучшении бытовых навыков и устойчивости внимания. Одновременно отмечено существенное снижение концентрации ряда НТФ: BDNF, NT3 и NT4/5, FGF1 и FGF2 — на 10-й день после завершения восстановительного лечения.

Заключение. Результаты клинического и лабораторного исследования показывают, что улучшение моторных функций верхних конечностей у детей со спастическими формами ДЦП при использовании методики «НИМК — экзоскелет кисти» сопряжено со снижением концентрации НТФ в периферической крови, что может свидетельствовать об их активном вовлечении в данный процесс.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; неинвазивный интерфейс «мозг — компьютер — экзоскелет кисти»; реабилитация; нейротрофические факторы.

Контакты: Наталья Валериевна Ларина; n.v.larina@mail.ru

Для ссылки: Ларина НВ, Гордиенко АИ, Корсунская ЛЛ, Химич НВ. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-12-19

The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy

Larina N.V., Gordienko A.I., Korsunskaya L.L., Khimich N.V.

*S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol
 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russia*

Improving the function of the upper limb in children with cerebral palsy (CP) is one of the main tasks of rehabilitation treatment and socialization of the patient.

Objective: to determine the dynamics of the concentration of neurotrophic factors (NTFs) in the peripheral blood of children with CP during rehabilitation treatment using the non-invasive interface “brain — computer — exoskeleton of the hand” (“NIMK — exoskeleton of the hand”).

Patients and methods. 151 patients aged 12 to 18 years with spastic forms of CP were examined. The complex of rehabilitation treatment included training on the hardware and software complex “NIMK — Exokist-2”. The dynamics of the spasticity level, muscle strength in the paretic limbs, the level of household skills, the concentration of NTFs (brain growth factor — BDNF; neurotrophins 3 and 4/5 — NT-3, NT-4/5; fibroblast growth factors — FGF-1 and FGF-2) in peripheral blood were determined.

Results and discussion. A positive result was obtained from the use of the combined technique “NIMK — exoskeleton of the hand” in the rehabilitation of children with CP due to an increase in the upper limbs muscle strength, an increase in working capacity, an improvement in everyday skills and stability of attention. At the same time, a significant decrease in the concentration of a number of NTFs was noted: BDNF, NT-3 and NT4/5, FGF-1 and FGF-2 — on the 10th day after the completion of rehabilitation treatment.

Conclusion. The results of clinical and laboratory studies show that during the use of the “NIMK — exoskeleton of the hand” technique the improvement in the upper limbs motor functions in children with spastic forms of CP is associated with a decrease in the concentration of NTFs in the peripheral blood, which may indicate their active involvement in this process.

Keywords: *cerebral palsy; non-invasive interface “brain – computer – hand exoskeleton”; rehabilitation; neurotrophic factors.*

Contact: *Natalya Valerievna Larina; n.v.larina@mail.ru*

For reference: *Larina NV, Gordienko AI, Korsunskaya LL, Khimich NV. The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):12–19.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2022-6-12-19*

Детский церебральный паралич (ДЦП) сохраняет лидирующие позиции в структуре детской инвалидности и социальной дезадаптации детей-инвалидов. Учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейронных сетей, частичное восстановление нарушенных функций при ДЦП является хотя и сложной, но вполне реальной задачей [1–3]. В последние годы в реабилитационном лечении детей с ДЦП все чаще применяется терапия с использованием различных видов роботизированной техники и технологий, основанных на принципе формирования внешней цепи биологической обратной связи (БОС). Так, в основе инновационной методики восстановительного лечения «неинвазивный интерфейс “мозг – компьютер”» (НИМК) лежит теория создания устойчивых связей между неповрежденными участками мозга при помощи роботизированных устройств, компенсирующих нарушенные моторные и сенсорные функции организма ребенка-инвалида. Ранее нами была показана высокая клиническая эффективность применения комбинированной методики «НИМК – экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, которую характеризовали по возможности выполнения навыков самообслуживания, силе мышц верхних конечностей, уровню спастичности, динамике работоспособности, устойчивости внимания с помощью специализированных оценочных шкал [4].

Получив значимый положительный результат в предшествующих работах применения комбинированной методики «НИМК – экзоскелет кисти» в реабилитации детей с ДЦП, выразившийся в увеличении силы мышц верхних конечностей, повышении работоспособности, улучшении бытовых навыков и устойчивости внимания, мы поставили задачу определения возможного механизма обеспечения данного процесса. Необходимо подчеркнуть, что все наши пациенты достаточно длительное время жили с существующим сформировавшимся стабильным неврологическим дефицитом. Мы выдвинули гипотезу, что целенаправленная физическая, когнитивная и эмоциональная активность детей при проведении наших процедур, а также активная и, как правило, бурная поддержка их родственниками формируют аналог острого стресса в головном мозге, приводящего к активизации процессов нейропластичности. Доказательством данной гипотезы, по нашему мнению, могло явиться изменение уровня активности нейротрофических факторов (НТФ).

Поскольку содержание НТФ в периферической крови прямо коррелирует с их уровнем в ЦНС, этот факт можно рассматривать в качестве биомаркера процессов нейропластичности и нейрогенеза, синаптогенеза, а также как показатель эффективности ответа на проводимую терапию [5–7].

Целью данного исследования являлось изучение динамики концентрации НТФ (фактора роста головного мозга – BDNF; нейротрофинов 3 и 4/5 – NT3 и NT4/5; факторов

роста фибробластов – FGF1 и FGF2) в крови детей с ДЦП при восстановительном лечении с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», а также оценка возможности использования значений концентрации НТФ как маркеров эффективности реабилитационного лечения.

Пациенты и методы. Клинико-лабораторное исследование проводилось на базе Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (поликлиническое отделение Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки и центральная научно-исследовательская лаборатория Медицинской академии им. С.И. Георгиевского) в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике. Обследован 151 пациент мужского и женского пола в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст – $14,5 \pm 1,4$ года) с диагнозом ДЦП. От родителей или законных представителей всех детей было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Перед началом исследования все пациенты прошли неврологический осмотр. В структуре неврологических нарушений у пациентов был выявлен геми- или тетрапарез, в ряде случаев в сочетании с гиперкинетическим или атактическим синдромами, с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, GMFCS) не выше III. Двигательную функцию оценивали с использованием следующих неврологических шкал: Модифицированная шкала спастичности Эшворт (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity, MASGS; оценка степени тяжести и частоты сопротивления пассивным движениям по 5-балльной шкале); Модифицированная шкала Тардье (Modified Tardieu Scale, MTS; 5-уровневая оценка мышечного сопротивления при быстром и медленном пассивном движении); Шкала оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований. Для шкал Эшворта, Тардье и Шкалы оценки мышечной силы учитывались только показатели кисти (средние по сгибателям и разгибателям в лучезапястном суставе). Способность выполнять бытовые навыки оценивалась при помощи Модифицированной шкалы Френчай (Modified Franchay Scale, MFS; оценка в баллах двигательной функции в виде возможности выполнения ежедневных обиходных действий) и с использованием теста ABILHAND-Kids (оценка родителями двигательной функции руки ребенка в быту, которая состоит из трех граф по степени возможности выполнения навыка: «невозможно», «трудно», «легко»).

Для восстановительного лечения двигательной функции руки применялся программно-аппаратный комплекс «НИМК – “Экзокисть-2”», производителем которого является консорциум в составе: НПО «Андроидная техника», РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Использованная

система неинвазивного нейроинтерфейса основана на программном анализе изменений паттерна электроэнцефалограммы, возникающих при представлении движения руки (разгибание кисти). Пациент проходил 10 занятий по унифицированной схеме: одно занятие в день из трех сессий по 10 мин с перерывом на отдых не менее 5 мин. Пациент находился в кресле на расстоянии 1 м от экрана монитора, на который подавались визуальные команды на воображение движений левой или правой руки или расслабление. В течение занятия каждая из ситуаций продолжительностью по 10 с повторялась 24 раза. При точном выполнении пациентом задания фиксирующая взор белая метка окрашивалась в зеленый цвет и перчатка экзоскелета выполняла пассивное разгибание кисти; при недостаточном воображении движения метка оставалась белой и экзоскелет не срабатывал. Динамику восстановления двигательных функций руки характеризовали по указанным выше неврологическим шкалам на 10-й день после завершения процедуры реабилитации.

Все обследованные пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от применяемых методик реабилитационного лечения. Программа реабилитационного лечения в 1-й группе (n=52) включала стандартный курс реабилитационного лечения (лечебную физкультуру, массаж паретичных конечностей, электростимуляцию антагонистов спастичных мышц) в сочетании с использованием тренировок на программно-аппаратном комплексе «НИМК – “Экзокисть-2”». Пациенты 2-й группы (n=35) дополнительно получали ноотропный пептидергический препарат Церебролизин® в виде внутримышечных инъекций по 2 мл ежедневно в течение 10 дней за 40 мин до тренировок на НИМК. Третью группу составили 39 детей-инвалидов, у которых в программу восстановительного лечения входил стандартный курс реабилитации в сочетании с тренировками на программно-аппаратном комплексе «НИМК – “Экзокисть-2”», внутримышечными инъекциями препарата Церебролизин® и ботулинотерапией в спастичные мышцы кисти. В группу сравнения вошли 25 детей

с диагнозом ДЦП, получавшие курс стандартного реабилитационного лечения. Ограничением данного исследования служит отсутствие рандомизации при формировании групп пациентов.

Непосредственно перед началом процедуры реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”» и на 10-й день после ее завершения от каждого пациента получали образцы венозной крови, стабилизированной K3-EDTA. Плазму крови отделяли центрифугированием при 1000 g в течение 10 мин и хранили в низкотемпературной морозильной камере (-70 °C) не более 2 мес. Концентрацию НТФ в образцах плазмы крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов SEA011Hu (Enzyme-linked immunosorbent Assay Kit For Brain Derived Neurotrophic Factor) компании Cloud-Clone Corp. (США) в соответствии с инструкцией производителя.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me), а также 1-го и 3-го интерквартильных интервалов [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении значимости различий между одноименными показателями до и после проведения реабилитации для проверки нулевой гипотезы использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона.

Результаты. В результате клинического обследования пациентов с ДЦП, проведенного на 10-й день после курса восстановительного лечения, было установлено, что в 1–3-й группах, в программе реабилитации которых использовался программно-аппаратный комплекс «НИМК – “Экзокисть-2”», значительно уменьшилась спастичность и увеличилась сила мышц кисти (табл. 1). В то же время у детей с ДЦП, отнесенных к группе сравнения, значимых изменений по этим показателям не выявлено.

Проведенный анализ возможности выполнения повседневных навыков показал (табл. 2), что у всех пациентов с ДЦП из 1–3-й групп после окончания курса реабилитации зарегистрировано значимое увеличение объема бытовых

Таблица 1. *Изменение уровня спастичности в паретичной кисти у пациентов с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 1. *Changes in the level of spasticity in the paretic hand in patients with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, Me [25th; 75th percentile]*

Показатель	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Шкала Эшворт, баллы:								
справа	2 [2; 3,25]	1 [1; 3]*	2 [2; 3]	1 [1; 3]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]*	3 [2; 3]	3 [2; 3]
слева	3 [2; 3]	2 [1; 2]*	3 [1,5; 3]	2 [1; 2]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]*	3 [2; 4]	3 [2; 4]
Шкала Тардье, баллы:								
справа	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]
слева	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*	2 [1; 2,5]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Шкала мышечной силы (сгибатели), баллы:								
справа	3,5 [3; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	4 [3; 5]*	3 [3; 4]	4 [3; 4,5]*	3 [3; 4]	3 [3; 4]
слева	3 [3; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	4 [3; 5]*	3 [2; 4]	4 [3; 4]*	3 [3; 4]	3 [3; 4]

Примечание. * — значимые различия по сравнению со значением показателя до реабилитации ($p < 0,01$).

навыков, оцениваемых при помощи теста ABILHAND-Kids. Мы просили также родителей пациентов с ДЦП описать их собственную оценку результатов реабилитации, акцентируя внимание на возможности самообслуживания и уменьшении зависимости от окружающих. Родителями подчеркивалось, что пациенты продемонстрировали (причем многие из них — впервые в жизни) возможность самостоятельно одеваться, застегивать молнию, принимать пищу, умываться. Мы считаем увеличение объема бытовых навыков, возможностей самообслуживания и уменьшение зависимости от окружающих в повседневной жизни наиболее важным результатом проведенного курса реабилитации. Некоторые пациенты впервые в жизни смогли удержать в руке карандаш и нарисовать картинку и написать буквы. У детей с ДЦП из группы сравнения также отмечена четкая тенденция к расширению объема выполняемых бытовых навыков, однако наблюдаемые изменения были статистически незначимыми.

Родители обратили внимание также на повышение социализации детей, появление у них уверенности в своих возможностях, облегчение общения со сверстниками, значительное улучшение эмоционального фона, показателей самочувствия, активности, настроения.

Изучение динамики содержания НТФ в венозной крови показало, что у детей с ДЦП в группах с реабилитационным лечением, включавшим тренировки при помощи программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”», на 10-й день после проведения реабилитации наблюдается существенное снижение концентрации ряда НТФ: BDNF; NT3 и NT4/5; FGF1 и FGF2. Наибольшее снижение уровня НТФ было отмечено в 1-й группе пациентов, что, по нашему мнению, является отражением «истинной» нейропластичности с активным связыванием нейротрофинов и их усвоением. Во 2-й и 3-й группах снижение уровня НТФ было менее выражено, что, вероятно, объясняется дополнительным введением нейропептидического препарата Церебролизин®, являющегося экстракорпоральным источником НТФ. Вместе с тем у детей с ДЦП из группы контроля уменьшение концентрации НТФ в венозной крови на 10-й день после курса реабилитации было незначительным (табл. 3).

Значимых изменений концентрации других НТФ не было зафиксировано ни в одной из групп (табл. 4).

Обсуждение. Нейропластичность может проявляться как для отдельной клетки (потенциация и/или компенсация функции, защита от повреждения), так и на уровне интегративной работы мозга в целом (адаптация, обучение) [8–11]. Важнейшими медиаторами этих процессов являются НТФ, секретируемые преимущественно нервной тканью (нейронами, глией). НТФ представлены суперсемейством достаточно крупных гомодимерных белков, контролирующими все ключевые этапы организации нейрональной сети: рост аксонов и дендритов, трафик мембранных рецепторов, высвобождение нейротрансмиттеров, образование и функционирование синапсов, поддержку механизмов долговременной потенциации; выживание, дифференцировку и синаптогенез нервных клеток [8–10]. Эффекторные функции нейротрофинов большей частью реализуются при их взаимодействии с тропомиозиновыми тирозинкиназными рецепторами (Trk) на клетках-мишенях, что запускает внутриклеточные каскады синтеза различных белков и ведет к множественным эффектам: росту аксонов, созреванию и выживанию нейронов, дендритов и повышению синаптической пластичности [12]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что НТФ могут ослаблять повреждающее действие ишемии, а также участвуют в репаративных процессах, таких как аксональная регенерация и нейрогенез [11, 13]. По мнению ряда исследователей, во взрослом мозге основной функцией НТФ считается модуляция синаптической пластичности [14–16].

Была показана роль активации НТФ в головном мозге после острого повреждения — инсульта, черепно-мозговой травмы, серьезного стресса и др. Все указанные выше функции НТФ в процессе морфологического и функционального восстановления мозга способствуют нейрогенезу, глиогенезу, ангиогенезу, синаптогенезу, и к их активизации, по видимому, ведут биохимические процессы, происходящие в мозге при остром повреждении [5, 6, 10, 13, 15, 17–21]. Единичные работы продемонстрировали активацию выброса НТФ после физической активности, причем большая часть понимания этих изменений концентрации касалась BDNF и исходила из исследований на животных [13]. Только в одном исследовании оценивалась концентрация BDNF в периферической крови после аэробных упражнений у людей, но также после острого повреждения (после инсульта), и была показана корреляция уровня BDNF и когнитивных функций [6].

Таблица 2. Динамика показателей выполнения бытовых навыков по тесту ABILHAND-Kids у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”», баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Dynamics of performance of household skills according to the ABILHAND-Kids test in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK — Exokist-2 software and hardware complex, scores, Me [25th; 75th percentile]

Выполнение бытовых навыков	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Невозможно	4 [1; 8,25]	3 [0; 6,25]*	4 [0; 9]	2 [0; 7]*	6 [4; 14]	5 [2,5; 10,5]**	5 [2; 8]	5 [2; 7]
Трудно	9 [4,75; 12]	7,5 [3,75; 10]**	7 [4; 10]	6 [3; 8]***	7 [4; 10]	7 [3; 9]***	8 [4; 10]	8 [4; 9]
Легко	6 [2; 12]	8 [4; 13,25]*	8 [2,5; 12,5]	11 [3,5; 17]*	4 [1; 8]	5 [2; 11]***	9 [5; 11]	9 [5; 12]

Примечание. Значимые различия по сравнению со значением показателя до реабилитации: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Проведенное нами исследование показало, что применение программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”» для реабилитации детей с ДЦП оказывает положительный эффект в виде увеличения объема движений за счет снижения уровня спастичности и увеличения мышечной силы, а также расширения объема бытовых навыков и возможности самообслуживания. Улучшение моторных функций сопряжено со снижением концентрации НТФ в периферической крови.

В ходе реабилитации отмечена выраженная динамика содержания в крови пациентов факторов роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF), которые представляют собой группу многофункциональных сигнальных молекул. У млекопитающих семейство FGF состоит из 22 структурно родственных белков, которые участвуют в органогенезе, ре-

моделировании ткани, контроле нервной системы, ангиогенезе и регулировании обмена веществ. В норме все белки семейства FGF участвуют в синаптической пластичности мозга и процессах обучения и памяти [22]. Нейрогенез у взрослых млекопитающих в гиппокампе, например, во многом зависит от FGF2 [20, 23, 24]. При нейрональном повреждении FGF повышают выживаемость нейронов, улучшают регионарный мозговой кровоток и спраутинг нейронов (от англ. sprouting, т. е. «прорастание» аксонов), стимулируют и контролируют нейрогенез [7, 15, 17, 25–29].

В зависимости от способа действия, механизма секреции и конечного биологического результата семейство FGF делят на несколько подсемейств. Белки подсемейства FGF1 представляют собой полипептиды с мощным трофическим действием на нейроны, глию и эндотелиальные клетки;

Таблица 3. Динамика концентраций НТФ в крови у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», продемонстрировавших значимые изменения, пкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Dynamics of blood neurotrophic factors content in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, which demonstrated significant changes, pg/mL, Me [25th; 75th percentile]

НТФ	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
BDNF	108,77 [77,77; 140,73]	67,62 [39,3; 88,3]***	90,54 [65,8; 149,44]	77,44 [59,13; 125,9]*	93,62 [77,24; 160,4]	77,19 [55,47; 112,1]***	124,38 [82,51; 150,5]	117,84 [65,92; 147]
FGF1	16,37 [9,39; 23,2]	9,65 [6,07; 15,6]*	11,09 [3,21; 17,08]	9,24 [2,72; 26,37]**	16,88 [8,25; 29,04]	11,56 [4,21; 17,44]*	12,5 [7,05; 25,78]	12,64 [8,14; 22,33]
FGF2	24,9 [20,14; 30]	16,63 [14,13; 18,57]*	25,4 [22,66; 29,1]	20,1 [17,1; 22,06]***	25,41 [19,9; 29,11]	19,98 [17,23; 22,9]***	24,15 [20,73; 28,78]	25,87 [20,1; 130,5]
NT3	97,4 [77,84; 123,9]	82,42 [64,9; 99,43]***	98,53 [78,44; 134,8]	87,37 [63,15; 110]*	94,15 [76,82; 117,9]	85,22 [64,9; 101,9]***	103,18 [86,22; 129,5]	99,72 [76,42; 130,1]
NT4/5	53,33 [35,21; 66,91]	31,44 [22,21; 42,4]***	35,94 [21,35; 60,86]	26,97 [21,06; 46,5]**	50,6 [32,64; 84,8]	38,61 [21,15; 62,19]**	39,69 [28,09; 59,79]	36,43 [24,43; 58,28]

Примечание. Значимые различия по сравнению со значением показателя до реабилитации: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика концентраций НТФ в крови у детей с ДЦП после проведения реабилитации с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК – “Экзокисть-2”», не продемонстрировавших значимые изменения, пкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Dynamics of blood neurotrophic factors content in children with cerebral palsy after rehabilitation using the NIMK-Exokist-2 software and hardware complex, which did not demonstrated significant changes, pg/mL, Me [25th; 75th percentile]

НТФ	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=35)		3-я группа (n=39)		Группа сравнения (n=25)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
NGF	21,09 [13,30; 28,55]	21,56 [12,57; 26,88]	17,98 [12,11; 24,01]	17,40 [14,79; 21,66]	23,81 [17,99; 26,59]	20,88 [14,34; 24,06]	16,54 [12,79; 25,06]	16,42 [10,53; 23,2]
IGF1	0,20 [0,15; 0,25]	0,21 [0,16; 0,26]	0,22 [0,16; 0,27]	0,21 [0,18; 0,26]	0,22 [0,18; 0,27]	0,21 [0,15; 0,26]	0,18 [0,15; 0,25]	0,24 [0,19; 0,31]
GDNF	1,56 [1,17; 2,11]	1,50 [1,28; 2,06]	1,7 [1,27; 2,09]	1,47 [1,21; 1,9]	1,47 [1,06; 1,88]	1,39 [1,12; 1,8]	1,59 [1,19; 2,56]	1,64 [1,1; 2,33]
CNTF	23,66 [19,57; 30,29]	26,36 [20,38; 34,94]	28,08 [23,64; 30,41]	28,39 [25,44; 33,07]	26,36 [23,22; 30,01]	25,9 [22,26; 30,29]	25,81 [19,36; 30,84]	26,77 [23,26; 35,21]

Примечание. NGF – фактор роста нервов; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; GDNF – глиальный нейротрофический фактор; CNTF – цилиарный нейротрофический фактор.

ключевыми функциями подсемейства FGF1 в нервной системе являются участие в нейрогенезе, дифференцировке нейронов, глиогенезе, стимуляции роста аксонов. В 1-й группе концентрация FGF1 после реабилитационного лечения снизилась существенно — на 41%, во 2-й — на 17%, в 3-й — на 22%.

FGF2 называют основным, или базовым, фактором из семейства FGF; он обладает широкой митогенной активностью, ответственен за выживание клеток и участвует во множестве биологических процессов, включая эмбриональное развитие, рост клеток, морфогенез, репарацию тканей. Изменение концентрации FGF2 было также выраженным и составило в 1-й группе 33%, во 2-й — 21 % и в 3-й — 22%. По всей видимости, это связано с участием FGF2 в синаптической пластичности мозга и процессах нейрогенеза.

Мы получили также значимую динамику нейротрофинов 3 и 4/5 (NT3, NT4/5). Наиболее выражено динамика концентрации НТФ в процессе реабилитации проявилась в изменении содержания NT4/5. В 1-й группе снижение концентрации этого фактора составило 41%, во 2-й группе — 25%, в 3-й — 24%. Данный факт, по всей видимости сопряжен с тем, что NT4/5 участвует в регуляции роста прежде всего двигательных аксонов и процессе миелинизации, а также обеспечивает выживание и дифференцировку нейронов различных популяций [9, 30].

NT3 обеспечивает рост и дифференцировку новых нейронов и, что типично для него, аксонов и синапсов, участвует в регенерации поврежденных нейрональных структур. Динамика концентрации NT3 оказалась несколько менее выраженной и составила 16; 12 и 10% соответственно группам. NT3 уникален тем, что он потенциально может стимулировать большое число нейронов, учитывая его способность активировать два тирозинкиназных рецептора нейротрофинов (TrkC и TrkB). NT3 воздействует на элонгацию и спраутинг (удлинение и ветвление) двигательных аксонов [31].

Изменение концентрации мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF) было значимым: 1-я группа — 38%, 2-я группа — 15%, 3-я группа — 18%. BDNF относится к числу важнейших медиаторов нейропластичности и нейрогенеза [32–34]. В ЦНС обнаружены как зрелые формы BDNF, так и предшественники — проBDNF. BDNF участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа [13, 16, 18].

Представляется крайне интересным сравнение и сопоставление действия различных НТФ, так как данные исследования могут объяснить комплексный эффект и активацию одновременно нескольких НТФ. В одном исследовании изучалось и сравнивалось нейротрофическое действие NGF, BDNF, NT3 и NT4/5 на выживаемость и дифференцировку нейронов полосатого тела эмбрионов крыс. Результаты показали, что NGF не оказал никакого эффекта, а введение

BDNF привело к увеличению общей выживаемости нейронов на 40%, увеличению числа нейронов, экспрессирующих кальбиндин, в 3–5 раз и увеличению числа ГАМК-ассоциированных нейронов на 80%. Обработка NT3 и NT4/5 приводила к несколько меньшему (2–3-кратному) увеличению числа нейронов, экспрессирующих кальбиндин, и увеличению числа нейронов ГАМК, аналогичному тому, которое индуцируется BDNF [12]. В другом исследовании рост стриарных культур в присутствии NT4/5 приводил к повышению выживаемости клеток и повышению экспрессии ГАМК, что указывает на трофическое действие на нейроны стриарной ГАМК [35].

Исследование, сравнивающее эффекты влияния BDNF и NT4/5 на защиту нейронов, показало, что выживаемость норадренергических нейронов значительно повышалась под действием NT4/5, но в значительно меньшей степени — под действием BDNF [36]. Было показано, что повторные супранигральные инфузии BDNF и NT3 усиливают поведенческую и электрофизиологическую функцию дофамина и увеличивают метаболизм дофамина в хвостатом ядре; однако было обнаружено, что NT3 значительно менее эффективен, чем BDNF [31].

По нашему мнению, можно полагать, что снижение концентрации ряда важнейших НТФ в периферической крови у детей с ДЦП, получавших лечение с использованием НИМК, обусловлено триггерным эффектом проводимой БОС-терапии, который заключается в существенном увеличении экспрессии полнофункциональной формы рецепторов на нейрональных клетках-предшественниках. Активно взаимодействуя с нейротрофинами, клетки-предшественники трансформируются в нейроны нужного медиаторного назначения, активируются структуры мозга, обеспечивающие стабильный и долговременный эффект восстановительного лечения, в нашем случае — с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”». Вместе с тем вследствие активного связывания и интернализации нейротрофинов непосредственно клетками нервной ткани содержание НТФ в крови существенно снижается, что подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Заключение. Таким образом, успешная реабилитация детей с ДЦП с применением программно-аппаратного комплекса «НИМК — “Экзокисть-2”» тесно ассоциирована с выраженным уменьшением концентрации НТФ в периферической крови на 10-й день после завершения реабилитационного лечения, что может быть использовано в качестве предиктора эффективности данного варианта БОС-терапии. Полученные нами результаты взаимоотношения изменений концентрации различных НТФ в крови параллельно со значимой, подтвержденной клиническим обследованием и родителями пациентов с ДЦП, положительной динамикой двигательной функции кисти могут рассматриваться как доказательство участия НТФ в механизмах восстановительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева ТТ, Крапивкин АИ, Царегородцев АД и др. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.

2017;62(6):7–15. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15
[Batysheva TT, Krapivkin AI, Tsaregorodtsev AD, et al. Rehabilitation of children with the pathology

of central nervous system. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):7–15. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15 (In Russ.)].

2. Батышева ТТ, Трепилец ВМ, Климов ЮА и др. Современный взгляд на проблему детского церебрального паралича. *Детская и подростковая реабилитация*. 2016;2(27):5-9. [Batysheva TT, Trepilets VM, Klimov YuA, et al. The modern approach to the problem of cerebral palsy. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2016;2(27):5-9 (In Russ.)].
3. Бадалян ЛО, Журба ЛТ, Тимонина ОВ. Детские церебральные параличи. Москва; 2013. 325 с. [Badalyan LO, Zhurba LT, Timonina OV. *Detskiye tserebral'nyye paralichi* [Children's cerebral palsy]. Moscow; 2013. 325 p. (In Russ.)].
4. Корсунская ЛЛ, Савчук ЕО, Ларина НВ и др. Эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг — Компьютер — Экзоскелет кисти» в сочетании с ноотропной терапией в реабилитации детей с детским церебральным параличом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):58-61. doi: 10.14300/mnnc.2020.15012 [Korsunskaya LL, Savchuk EO, Larina NV, et al. The effect of the technology “Non-invasive interface “Brain — Computer — Exohand” in combination with nootropic therapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020;15(1):58-61. doi: 10.14300/mnnc.2020.15012 (In Russ.)].
5. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:102-11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.017. Epub 2013 Oct 5.
6. El-Tamawy MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):209-13. doi: 10.3233/NRE-131020
7. Tanaka R, Miyasaka Y, Yada K, et al. Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke*. 1995;26(11):2154-8. doi: 10.1161/01.STR.26.11.2154
8. Крыжановская СЮ, Запара МА, Глазачев ОС. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор). *Вестник Международной Академии Наук (Русская секция)*. 2020;(1):36-43. [Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS. Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity» (Mini-Review). *Vestnik Mezhdunarodnoy Akademii Nauk (Russkaya sektsiya)*. 2020;(1):36-43 (In Russ.)].
9. Гомазков ОА. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Москва: НИИ биомедицинской химии; 2014. 86 с. [Gomazkov OA. *Neurogenез kak adaptivnaya funktsiya mozga* [Neurogenesis as an adaptive function of the brain]. Moscow: Research Institute of Biomedical Chemistry; 2014. 86 p. (In Russ.)].
10. Castren E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):259-67. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.010. Epub 2013 Feb 1.
11. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1591-609. doi: 10.1093/brain/awr039. Epub 2011 Apr 10.
12. Ventimiglia R, Jones BE, Müller A. A quantitative method for morphometric analysis in neuronal cell culture: unbiased estimation of neuron area and number of branch points. *J Neurosci Methods*. 1995 Mar;57(1):63-6. doi: 10.1016/0165-0270(94)00126-2
13. Alcantara CC, Garcia-Salazar LF, Silva-Couto MA, et al. Post-stroke BDNF Concentration Changes Following Physical Exercise: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2018 Aug 28;9:637. doi: 10.3389/fneur.2018.00637
14. Kowianski P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):579-93. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. Epub 2017 Jun 16.
15. Lin TN, Te J, Lee M, et al. Induction of basic fibroblast growth factor (bFGF) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997 Oct 3;49(1-2):255-65. doi: 10.1016/S0169-328X(97)00152-6
16. Lucini C, D'Angelo L, Cacialli P, et al. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 13;19(10):3155. doi: 10.3390/ijms19103155
17. Jin-qiao S, Bin S, Wen-hao Z, Yi Y. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in neonatal rats after ischemic brain injury. *Brain Dev*. 2009 May;31(5):331-40. doi: 10.1016/j.braindev.2008.06.005. Epub 2008 Jul 26.
18. Kiprianova I, Schindowski K, von Bohlen und Halbach O, et al. Enlarged infarct volume and loss of BDNF mRNA induction following brain ischemia in mice lacking FGF-2. *Exp Neurol*. 2004 Oct;189(2):252-60. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.06.004
19. Leker RR, Soldner F, Velasco I, et al. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke*. 2007 Jan;38(1):153-61. doi: 10.1161/01.STR.0000252156.65953.a9. Epub 2006 Nov 22.
20. Naylor M, Bowen KK, Sailor KA, et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005 Dec;47(8):565-72. doi: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. Epub 2005 Sep 9.
21. Okada T, Kataoka Y, Takeshita A, et al. Effects of transient forebrain ischemia on the hippocampus of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): an immunohistochemical study. *Zoolog Sci*. 2013 Jun;30(6):484-9. doi: 10.2108/zsj.30.484
22. Imamura T. Physiological functions and underlying mechanisms of fibroblast growth factor (FGF) family members: recent findings and implications for their pharmacological application. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(7):1081-9. doi: 10.1248/bpb.b14-00265
23. Lenhard T, Schober A, Suter-Crazzolara C, Unsicker K. Fibroblast growth factor-2 requires glial-cell-line-derived neurotrophic factor for exerting its neuroprotective actions on glutamate-lesioned hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2002 Jun;20(2):181-97. doi: 10.1006/mcne.2002.1134
24. Zechel S, Werner S, Unsicker K, von Bohlen und Halbach O. Expression and functions of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in hippocampal formation. *Neuroscientist*. 2010 Aug;16(4):357-73. doi: 10.1177/1073858410371513. Epub 2010 Jun 25.
25. Speliotek EK, Caday CG, Do T, et al. Increased expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) following focal cerebral infarction in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Jul;39(1-2):31-42. doi: 10.1016/0169-328X(95)00351-r
26. Zhao XC, Zhang LM, Tong DY, et al. Propofol increases expression of basic fibroblast growth factor after transient cerebral ischemia in rats. *Neurochem Res*. 2013 Mar;38(3):530-7. doi: 10.1007/s11064-012-0945-4. Epub 2012 Dec 18.
27. Watanabe T, Okuda Y, Nonoguchi N, et al. Postischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Nov;24(11):1205-13. doi: 10.1097/01.WCB.0000136525.75839.41
28. Wei OY, Huang YL, Da CD, Cheng JS. Alteration of basic fibroblast growth factor expression in rat during cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin*. 2000 Apr;21(4):296-300.
29. Ye J, Lin H, Mu J, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Dec;107(6):931-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x
30. Xiao N, Thor D, Yu WY. Neurotrophins BDNF and NT4/5 accelerate dental pulp stem cell migration. *Biomed J*. 2021 Jun;44(3):363-8. doi: 10.1016/j.bj.2020.03.010. Epub 2020 Apr 21.
31. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem*. 1994 Sep;63(3):1021-32. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.63031021.x

32. Aarse J, Herlitz S, Manahan-Vaughan D. The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus*. 2016 Jun;26(6):739-51. doi: 10.1002/hipo.22555. Epub 2016 Jan 19.
33. Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1693-704. doi: 10.1212/WNL.0000000000001507. Epub 2015 Mar 27.
34. Brunelli A, Dimauro I, Sgro P, et al. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Oct;44(10):1871-80. doi: 10.1249/MSS.0b013e31825ab69b
35. Widmer HR, Hefti F. Stimulation of GABAergic neuron differentiation by NT-4/5 in cultures of rat cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994 Jul 15;80(1-2):279-84. doi: 10.1016/0165-3806(94)90114-7
36. Friedman HS, Tucker JS, Schwartz JE, et al. Childhood conscientiousness and longevity: health behaviors and cause of death. *J Pers Soc Psychol*. 1995 Apr;68(4):696-703. doi: 10.1037//0022-3514.68.4.696

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.08.2022/09.11.2022/16.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Республики Крым № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the Russian Science Foundation and the Republic of Crimea grant No. 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>. 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.

Ларина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>
Гордиенко А.И. <https://orcid.org/0000-0002-1475-6138>
Корсунская Л.Л. <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Химич Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-5202-4413>

Психические расстройства при цервикальной дистонии – клиническая гетерогенность, влияние на тяжесть заболевания и качество жизни

Рагимова А.А.¹, Петелин Д.С.², Авсейцева Т.Ю.³, Самушия М.А.⁴, Иволгин А.Ф.³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск; ⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
¹Россия, 109028, Москва, Покровский бульвар, 11; ²Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ³Россия, 143409, Московская область, Красногорск, ул. Светлая, 11; ⁴Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Цель исследования – установление клинической структуры психических расстройств у пациентов с верифицированным диагнозом цервикальной дистонии (ЦД), а также их влияния на тяжесть неврологического заболевания и качество жизни.

Пациенты и методы. Клинико-психопатологическим методом с использованием анамнестических данных и психометрических методик (CDQ24, HADS, PSQI, TAS, SF-36) обследовано 43 пациента (35 женщин, 8 мужчин, средний возраст – 40,67±10,4 года) с первичной ЦД.

Результаты и обсуждение. Выделено четыре группы пациентов: 1) без психической патологии, 2) с конверсионной и диссоциативной симптоматикой, 3) с социофобией и 4) с психотическими эпизодами в анамнезе. Показано, что тяжесть ЦД нарастала в ряду описанных групп, однако психопатологическая симптоматика определяла тяжесть ЦД лишь у пациентов с социофобией и психотическими эпизодами. Единственным предиктором снижения психического компонента качества жизни был высокий уровень тревоги.

Заключение. Часть пациентов с ЦД имеют коморбидные психические расстройства, требующие психотерапевтической и психофармакологической помощи.

Ключевые слова: цервикальная дистония; депрессия; тревога; инсомния; качество жизни.

Контакты: Айнура Алигеедаровна Рагимова; ragimovaasia@gmail.com

Для ссылки: Рагимова АА, Петелин ДС, Авсейцева ТЮ и др. Психические расстройства при цервикальной дистонии – клиническая гетерогенность, влияние на тяжесть заболевания и качество жизни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):20–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-20-24

Mental disorders in cervical dystonia – clinical heterogeneity, impact on disease severity and quality of life

Ragimova A.A.¹, Petelin D.S.², Avseytseva T.Yu.³, Samushia M.A.⁴, Ivogin A.F.³

¹National Research University “Higher School of Economics”, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³National Medical Research Center for High Medical Technologies – A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk; ⁴Central State Medical Academy, Office of the President of Russia, Moscow
¹11, Pokrovskiy Blvd., Moscow 109028, Russia; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ³11, Svetlaya St., Moscow region, Krasnogorsk 143409, Russia; ⁴19, Marshal Timoshenko St., Build. 1A, Moscow 121359, Russia

Objective: to establish the clinical structure of mental disorders in patients with verified diagnosis of cervical dystonia (CD), as well as their impact on the severity of a neurological disease and quality of life.

Patients and methods. 43 patients (35 women, 8 men, mean age 40.67±10.4 years) with primary CD were examined using clinical and psychopathological methods, i.e. anamnestic data and psychometric methods (CDQ24, HADS, PSQI, TAS, SF-36).

Results and discussion. Four groups of patients were distinguished: 1) without mental pathology, 2) with conversion and dissociative symptoms, 3) with social phobia, and 4) with a history of psychotic episodes. It was shown that the severity of CD increased in the row of the described groups, however, psychopathological symptoms determined the severity of CD only in patients with social phobia and psychotic episodes. The only predictor of a decrease in the mental component of quality of life was a high level of anxiety.

Conclusion. Some patients with CD have comorbid mental disorders that require psychotherapeutic and psychopharmacological assistance.

Keywords: cervical dystonia; depression; anxiety; insomnia; the quality of life.

Contact: Aynur Aligeydarovna Ragimova ragimovaasia@gmail.com

For reference: Ragimova AA, Petelin DS, Avseytseva TYu, et al. Mental disorders in cervical dystonia – clinical heterogeneity, impact on disease severity and quality of life. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):20–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-20-24

Цервикальная дистония (ЦД) — двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми повторяющимися непроизвольными прерывистыми или длительными сокращениями мышц, приводящими к вынужденному положению головы и шеи, а также немоторными симптомами [1–3]. ЦД является формой так называемой фокальной дистонии, при которой отмечается преимущественное вовлечение одной анатомической зоны (шеи) [4]. В числе немоторных симптомов на первый план выходят психопатологические расстройства, распространенность которых (в первую очередь, тревоги и депрессии) достигает 90% [5, 6]. Также в некоторых исследованиях была показана большая выраженность алекситимии [7], и нарушений сна [8] у пациентов с ЦД. Тем не менее большинство работ в этой области выполнено с применением исключительно психометрических шкал без использования клинко-психопатологического подхода. Кроме того, недостаточно изучено, в какой мере наличие коморбидных психических расстройств сказывается на клинической тяжести ЦД и на качестве жизни пациентов.

Цель исследования — установление клинической структуры психических расстройств у пациентов с верифицированным диагнозом ЦД, а также их влияния на тяжесть неврологического заболевания и качество жизни.

Пациенты и методы. Настоящее исследование выполнено на базе Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–65 лет;
- наличие клинически подтвержденного диагноза ЦД;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- вторичный характер ЦД (вызванная инсультом, опухолью, депозитами токсичных соединений);
- лекарственное происхождение ЦД;
- вовлечение в патологический процесс других анатомических зон;
- наличие сопутствующих тяжелых заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на качество жизни либо мешающих развернутому неврологическому или психопатологическому обследованию.

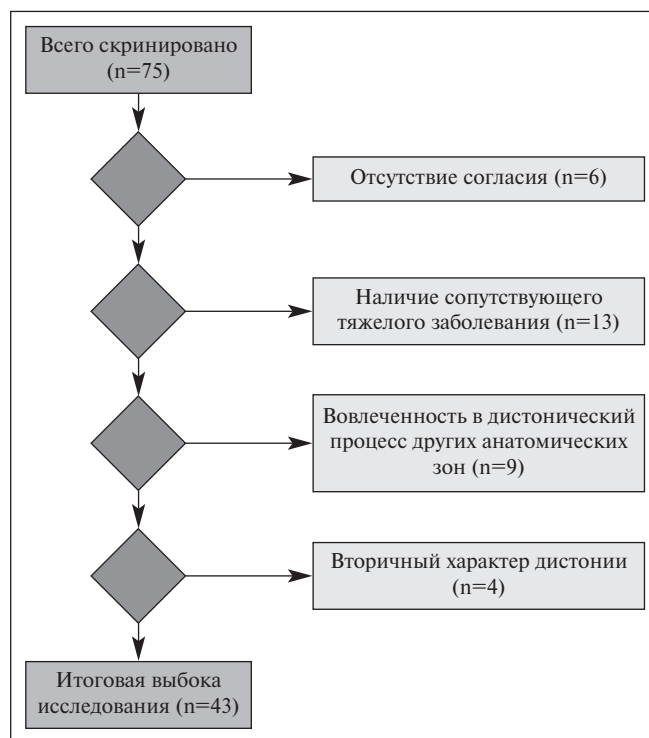
Перед включением в исследование все пациенты оценивались при помощи специального алгоритма, учитывающего изложенные выше критерии включения и исключения (см. рисунок).

После включения в исследование каждый пациент проходил детальное психиатрическое обследование, направленное не только на оценку психического статуса, но и на изучение динамики психопатологических симптомов, а также на их связь с дебютом и течением ЦД. По результатам клинко-anamnestического обследования было осуществлено выделение групп пациентов с разными формами

психической патологии. В дополнение к клиническому методу была использована батарея шкал, направленных на объективную верификацию состояния пациентов и численного измерения психопатологических симптомов:

- CDQ-24 (Cranio-cervical Dystonia Questionnaire) — опросник для определения клинической тяжести ЦД;
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — Госпитальная шкала тревоги и депрессии (подшкалы HADS-A и HADS-D — для оценки тревоги и депрессии соответственно);
- TAS (Toronto Alexithymia Scale) — опросник для оценки уровня алекситимии;
- SF-36 (Short form 36) — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями;
- PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) — опросник для оценки качества сна.

В выборке было 35 (81%) женщин и 8 (19%) мужчин, средний возраст больных составил $40,67 \pm 10,4$ года (медиана — 38 лет). Высшее образование было у 24 (56%) больных; 18 (42%) имели среднее образование, один пациент (2%) —



Алгоритм включения пациентов в исследование
в соответствии с критериями включения и исключения
(n — число пациентов)

The algorithm for including patients in the study in
accordance with the inclusion and exclusion criteria
(n is the number of patients)

ученую степень. У трех пациентов ЦД наблюдалась у ближайших родственников (у одного — у матери, у двоих — у детей). У родственников первой линии пяти пациентов были зафиксированы психические заболевания. Большинству пациентов — 39 (91%) — ботулинотерапия проводилась до включения в исследования, $3,7 \pm 2,8$ раза (медиана — 3 раза) с интервалом $4,9 \pm 2,6$ мес (медиана — 4 мес), среднее время назначения первой ботулинотерапии после появления первых симптомов составила $2,3 \pm 2,4$ года (медиана — 1 год). Средний возраст по выборке составил $40,67 \pm 10,4$ года, возраст манифестации первых симптомов — $35,8 \pm 10,8$ года, первых отчетливых симптомов — $36,3 \pm 10,8$ года, возраст постановки диагноза — 36 ± 11 года.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации прав человека. Все пациен-

ты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка информации осуществлялась при помощи программы SPSS-20. Оценка нормальности распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова—Смирнова. Статистический материал представлен средними значениями и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) либо медианой. Значимость различий между группами определялась при помощи критерия Краскелла—Уоллиса с поправкой Бонферрони. Корреляции между результатами опросников оценивались при помощи критерия Спирмена. Установление предикторов качества жизни и тяжести ЦД осуществлялось при помощи метода линейной регрессии с 95% доверительным интервалом (ДИ). Уровень значимости в исследовании был принят как $p < 0,05$.

Результаты. При клинико-психопатологическом обследовании было выделено четыре группы пациентов: 1) пациенты без коморбидной психической патологии ($n=17$; 40%); 2) пациенты с коморбидными конверсионными и диссоциативными расстройствами ($n=12$; 28%); 3) пациенты с коморбидной социофобией ($n=8$; 19%); 4) пациенты с зафиксированными в анамнезе психотическими (включая кататонические) эпизодами ($n=6$; 14%). Основные психометрические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

При анализе различий между группами по критерию Краскелла—Уоллиса с поправкой Бонферрони было установлено наличие значимых различий тяжести ЦД по шкале CDQ24 лишь между 1-й и 4-й группами ($p=0,005$). В случае alexitimии, измеренной при помощи опросника TAS, была отмечена статистически значимая разница между 1-й и 3-й ($p=0,020$), а также 1-й и 4-й группами ($p=0,002$). В случае тревоги по HADS-A были выявлены значимые различия между 1-й и 2-й ($p=0,0001$), 1-й и 3-й ($p=0,002$), 1-й и 4-й группами ($p=0,023$). Показатели депрессии по HADS-D значимо различались между 1-й и 2-й ($p=0,007$), а также 1-й и 3-й группами ($p=0,0001$). Значимых различий ни по физическому, ни по психическому компоненту качества жизни выявлено не было. Аналогично, не было значимых различий между группами и по качеству сна, измеренному по опроснику PSQI. В дальнейшем была предпринята попытка оценить, в какой мере наличие психопатологической симптоматики оказывает влияние на тяжесть ЦД. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 1. Основные психометрические параметры выделенных групп, баллы, $M \pm \sigma$

Table 1. Main psychometric parameters of selected groups, scores, $M \pm \sigma$

Шкала	По выборке в целом	1-я	2-я	3-я	4-я
CDQ24	$51,65 \pm 13,7$	$42,0 \pm 13,0$	$50,3 \pm 11,7$	$55,0 \pm 11,9$	$69,6 \pm 5,0$
TAS	$66,7 \pm 12,3$	$54,7 \pm 7,9$	$65,5 \pm 11,0$	$72,5 \pm 5,4$	$73,3 \pm 1,5$
HADS-A	$9,65 \pm 4,0$	$5,0 \pm 1,9$	$11,8 \pm 3,6$	$12,17 \pm 2,9$	$11,3 \pm 0,5$
HADS-D	$6,67 \pm 3,5$	$3,46 \pm 1,7$	$7,6 \pm 2,1$	$6,7 \pm 3,7$	$12,0 \pm 2,0$
PSQI	$5,05 \pm 2,5$	$4,0 \pm 1,8$	$3,8 \pm 2,7$	$5,9 \pm 3,4$	$5,0 \pm 3,3$
SF-36 — психический компонент	$37,6 \pm 11,3$	$39,6 \pm 12,4$	$35,7 \pm 12,5$	$32,7 \pm 4,2$	$37,8 \pm 4,2$
SF-36 — физический компонент	$41,8 \pm 12,8$	$44,87 \pm 10$	$43,5 \pm 10,9$	$42,2 \pm 11,4$	$41,0 \pm 10,0$

Таблица 2. Психометрические предикторы тяжести ЦД по шкале CDQ

Table 2. Psychometric predictors of CD severity according to CDQ scale

Группы	TAS	HADS-D	HADS-A
В целом по выборке	$\beta=0,609$ $p=0,000$ 95% ДИ 0,383–1,082	$\beta=0,489$ $p=0,004$ 95% ДИ 0,572–2,372	$\beta=0,487$ $p=0,004$ 95% ДИ 0,672–3,2
1-я	$\beta=0,457$ $p=0,117$ 95% ДИ от -0,221 до 1,77	$\beta=0,059$ $p=0,848$ 95% ДИ от -0,47 до 5,72	$\beta=-0,625$ $p=0,183$ 95% ДИ от -5,4 до 3,6
2-я	$\beta=0,079$ $p=0,829$ 95% ДИ от -0,77 до 0,94	$\beta=-0,461$ $p=0,18$ 95% ДИ от -6,5 до 1,4	$\beta=0,369$ $p=0,294$ 95% ДИ от -1,2 до 3,6
3-я	$\beta=0,865$ $p=0,026$ 95% ДИ 0,37–3,6	$\beta=0,738$ $p=0,094$ 95% ДИ 0,55–5,3	$\beta=0,852$ $p=0,031$ 95% ДИ 0,51–6,4
4-я	$\beta=0,961$ $p=0,000$ 95% ДИ 0,42–4,1	$\beta=0,897$ $p=0,000$ 95% ДИ 0,81–3,4	$\beta=0,843$ $p=0,000$ 95% ДИ 0,5–2,7

Примечание. Здесь и в табл. 3 жирным шрифтом выделены статистически значимые предикторы.

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют в пользу того, что алекситимия, тревога и депрессия в целом выступали значимыми предикторами большей тяжести цервикальной дистонии. Однако при рассмотрении результатов для отдельных групп они оказались различными. Так, в 1-й (без психической патологии) и 2-й (с конверсионными и диссоциативными симптомами) группах ни один из обсуждаемых психометрических параметров значимым предиктором не был. В 3-й группе (с социофобической симптоматикой) статистически значимыми предикторами становились алекситимия и тревога, но не депрессия (что удовлетворительно согласуется с незначительной выраженностью депрессивных симптомов в этой группе). Наконец, в наиболее тяжелой 4-й группе (с психотическими эпизодами в анамнезе) значимыми предикторами были все обсуждаемые психометрические параметры.

В дальнейшем на представленной выборке был проведен анализ взаимосвязи качества жизни по шкале SF-36 с основными психометрическими параметрами.

По результатам корреляционного анализа (по критерию Спирмена) была выявлена значимая корреляция между показателями депрессии и тревогой ($r=0,672$; $p=0,002$), алекситимией ($r=0,596$; $p=0,003$), показателями общего здоровья ($r=-0,58$; $p=0,009$) и жизненной активности ($r=-0,543$; $p=0,016$). Тревога коррелировала с общим здоровьем ($r=-0,456$; $p=0,05$), жизненной активностью ($r=-0,525$; $p=0,021$), ролевым функционированием ($r=-0,596$; $p=0,011$), ментальным здоровьем ($r=-0,541$; $p=0,016$). Степень выраженности алекситимии коррелировала только с социальным функционированием на уровне тенденции ($r=-0,395$; $p=0,094$), тяжесть ЦД коррелировала с общим состоянием здоровья ($r=-0,374$; $p=0,05$) и ролевым эмоциональным функционированием ($r=-0,563$; $p=0,01$), подшкала боли коррелировала с ролевым эмоциональным функционированием ($r=-0,448$; $p=0,001$).

В дальнейшем для определения направления связи между качеством жизни и основными психометрическими характеристиками, а также социодемографическими параметрами был повторно выполнен регрессионный анализ (табл. 3).

Влияние на общий психический компонент было выявлено только у тревоги ($\beta=-0,363$; $p=0,038$; 95% ДИ от -1,771 до -0,056), возраста ($\beta=0,386$; $p=0,027$; 95% ДИ от -0,045 до 0,679) и даты начала терапии ($\beta=0,386$; $p=0,027$; 95% ДИ от -0,045 до 0,679). Не было выявлено влияния каких-либо факторов на физический компонент качества жизни.

Обсуждение. Результаты нашего исследования в целом согласуются с уже известными данными о высокой распространенности психических расстройств у пациентов с ЦД: клинически очерченная психическая патология была выявлена более чем у половины обследованных пациентов. Тем не менее клинический метод, использованный в нашем исследовании, позволил существенно расширить представления о структуре психической патологии, свойственной пациентам с ЦД. В противовес формализованной оценке депрессии и тревоги, мы установили широкую представленность диссоциативных и конверсионных расстройств при ЦД, а также доказали наличие у существенной пропорции пациентов психотических эпизодов в анамнезе. Наконец, было продемонстрировано, что у многих пациентов содержание тревоги имеет преимущественно со-

циофобический характер, что хорошо согласуется с некоторыми предварительными результатами, полученными путем анализа эпидемиологических данных [9]. Суммируя эти данные, можно сделать вывод о том, что выделенные группы представляют собой своеобразный континуум от лишенной психопатологических симптомов 1-й группы к наиболее тяжелой 4-й группе.

Значимость полученных данных подтверждается тем фактом, что в зависимости от структуры психической патологии колебалась также и тяжесть самой ЦД, измеренная по шкале CDQ24. Негативное влияние психических расстройств на качество жизни и прогноз заболевания было показано в отношении целого ряда заболеваний, в том числе и неврологических [10–12], однако в отношении ЦД данные ограничены. Направление связи между ЦД и психическими расстройствами в нашем исследовании было показано при помощи методики регрессионного анализа.

Таблица 3. *Предикторы физического и психического компонентов качества жизни пациентов с ЦД*
Table 3. *Predictors of physical and mental components of quality of life in patients with CD*

Показатель	Психический компонент SF-36	Физический компонент SF-36
Возраст	$\beta=0,386$ $p=0,027$ 95% ДИ от -0,045 до 0,679	$\beta=0,025$ $p=0,892$ 95% ДИ от -0,306 до 0,349
Длительность заболевания	$\beta=-0,0123$ $p=0,496$ 95% ДИ от -1,141 до 0,565	$\beta=0,001$ $p=0,995$ 95% ДИ от -0,817 до 0,822
Дата начала приема терапии	$\beta=-0,417$ $p=0,016$ 95% ДИ от 0,073–0,65	$\beta=0,118$ $p=0,513$ 95% ДИ от -0,203 до 0,399
TAS	$\beta=-0,29$ $p=0,101$ 95% ДИ от -0,572 до 0,054	$\beta=0,032$ $p=0,859$ 95% ДИ от -0,284 до 0,339
Тревога	$\beta=-0,363$ $p=0,038$ 95% ДИ от -1,771 до -0,056	$\beta=-0,032$ $p=0,859$ 95% ДИ от -0,954 до 0,8
Депрессия	$\beta=-0,0189$ $p=0,292$ 95% ДИ от -1,637 до 0,508	$\beta=-0,214$ $p=0,232$ 95% ДИ от -1,625 до 0,409
CDQ24	$\beta=-0,0183$ $p=0,307$ 95% ДИ от -0,403 до 0,131	$\beta=-0,061$ $p=0,737$ 95% ДИ от -0,302 до 0,216
PSQI	$\beta=0,016$ $p=0,937$ 95% ДИ от -0,867 до 0,937	$\beta=-0,154$ $p=0,435$ 95% ДИ от -1,036 до 0,46

Полученные в ходе регрессионного анализа результаты можно интерпретировать следующим образом: в целом психопатологическая симптоматика оказывает негативное влияние на тяжесть ЦД, однако существуют подгруппы пациентов, которые в наибольшей степени подвержены этому влиянию. Именно эти пациенты (с социофобией и психотическими эпизодами) могут получить наибольшие преимущества от коррекции психопатологической симптоматики при помощи психофармакотерапии и психотерапии.

Заключение. В настоящем исследовании была показана клиническая гетерогенность психических расстройств при ЦД. Продемонстрировано, что при разных формах психической патологии отмечается различная степень влияния на тяжесть ЦД, что позволяет выделить группы пациентов, которые потенциально могут получить наибольшее преимущество от психотерапевтических и психофармакологических вмешательств. Также было показано, что тревога является предиктором снижения психического компонента качества жизни у пациентов с ЦД.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of Primary Dystonia. *Lancet Neurol.* 2004;3(11):673-8. doi: 10.1016/s1474-4422(04)00907-x
- Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):818-29. doi: 10.1056/NEJMra055549
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
- Stacy M. Idiopathic cervical dystonia: an overview. *Neurology.* 2000;55(12 Suppl 5):S2-8.
- Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S111-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.001. Epub 2015 Sep 3.
- Dool JVD, Tijssen MA, Koelman JH, et al. Determinants of Disability in Cervical Dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Nov;32:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.014. Epub 2016 Aug 15.
- Ricciardi L, Demartini B, Fotopoulou A, Edwards MJ. Alexithymia in Neurological Disease: A Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(3):179-87. doi:10.1176/appi.neuropsych.14070169
- Самушия МА, Рагимова АА, Иволгин АФ и др. Нарушения сна у пациентов с цервикальной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(12):25-9. doi: 10.17116/jnevro202012012125 [Samushiya MA, Ragimova AA, Ivolgin AF, et al. Sleep disorders in patients with cervical dystonia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(12):25-9. doi: 10.17116/jnevro202012012125 (In Russ.)].
- Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Mov Disord.* 2013 Jun 15;28(7):914-20. doi: 10.1002/mds.25501
- Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, et al. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Jul;108(5):465-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.002. Epub 2005 Sep 16.
- Gracia-Garcia P, de-la-Camara C, Santabarbara J, et al. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Feb;23(2):119-29. doi: 10.1016/j.jagp.2013.02.011. Epub 2013 Jun 20.
- Song Y, Chen H. Predictors of Health-Related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis in Southwest China. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Aug 28;15:1887-94. doi: 10.2147/PPA.S324097

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.07.2022/22.10.2022/03.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена с использованием уникальной научной установки НИУ ВШЭ «Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения» при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673. 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 work was performed using a unique scientific installation of the National Research University Higher School of Economics "Automated system for non-invasive brain stimulation with the possibility of synchronous registration of brain biocurrents and eye movement tracking" with the financial support of the Government of the Russia, grant No. 075-15-2021-673. 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.

Рагимова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Авсейцева Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7596-4072>

Самушия М.А. <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>

Иволгин А.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-8849-680X>

Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта

Коломенцев С.В.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Вознюк И.А.^{1,3}, Янишевский С.Н.^{1,4},
Шерматюк Е.И.¹, Ильина О.М.⁵, Литвиненко И.В.¹

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

²ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина; ³ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁵СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 188300, Ленинградская область, Гатчина, мкр. Орлова роща, 1; ³Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3, лит. А; ⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁵Россия, 194354, Санкт-Петербург, Северный проспект, 1

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) является одним из наиболее грозных конкурирующих заболеваний, которые могут развиться у пациентов в период стационарного лечения. В патогенезе ВГИИ, помимо традиционных факторов риска (ФР), дополнительные роль могут играть причины, связанные с диагностическими и лечебными мероприятиями.

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза и оценка ФР ВГИИ.

Пациенты и методы. Изучены коморбидность, основные и дополнительные ФР ВГИИ у пациентов терапевтического (n=112; 44,3%), хирургического (n=125; 49,4%) и неврологического (n=16; 6,3%) профиля.

Результаты и обсуждение. Доля периоперационного инсульта в исследовании составила 37,2%. Частота атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарных подтипов ВГИИ не различалась в группах пациентов разного профиля. В группе пациентов хирургического профиля доля инсультов другой установленной этиологии составила 24,8% и была выше, чем у пациентов терапевтического (9,8%; p<0,05) и неврологического (6,25%; p<0,005) профиля. Доля инсультов неустановленной этиологии в группе пациентов хирургического профиля, наоборот, была ниже (15,2%), чем у пациентов терапевтического (35,7%; p<0,05) и неврологического (50,0%; p<0,05) профиля. Дополнительным ФР развития ВГИИ для пациентов нехирургического профиля оказалась недостаточная антитромботическая профилактика, для пациентов хирургического профиля — хирургическая операция.

Заключение. По сравнению с внегоспитальным ишемическим инсультом, причины развития ВГИИ более многообразны и не всегда могут быть объяснены исключительно более высокой коморбидностью стационарных пациентов. Классификация подтипов ишемического инсульта TOAST не в полной мере отражает патогенез ВГИИ, так как не учитывает возможность внешнего воздействия, особенно в случаях, когда установить точную причину развития инсульта не представляется возможным, а наиболее вероятным триггером является медицинское вмешательство.

Ключевые слова: внутригоспитальный ишемический инсульт; периоперационный инсульт; инсульт другой установленной этиологии; коморбидность; антитромботическая терапия.

Контакты: Сергей Витальевич Коломенцев; skolomencev@yandex.ru

Для ссылки: Коломенцев СВ, Цыган НВ, Вознюк ИА и др. Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-25-32

Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke

Kolomentsev S.V.¹, Tsygan N.V.^{1,2}, Voznyuk I.A.^{1,3}, Yanishevskiy S.N.^{1,4}, Shermatyuk E.I.¹, Ilyina O.M.⁵, Litvinenko I.V.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ²Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina; ³Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg; ⁴Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg; ⁵St. Martyr George City Hospital, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²1, mkr. Orlova roshcha, Leningradskaya oblast, Gatchina 188300, Russia; ³3A, Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242, Russia; ⁴2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; ⁵1, Severnyi prosp., St. Petersburg 194354, Russia

In-hospital ischemic stroke (IHIS) is one of the most critical competing diseases that can develop in patients during inpatient treatment. Causes associated with diagnostic and therapeutic measures may play an additional role in the pathogenesis of IHIS, in addition to traditional risk factors.

Objective: to study the pathogenesis features and assess risk factors for IHIS.

Patients and methods. The comorbidity, main and additional risk factors of IHIS in patients of therapeutic (n=112; 44.3%), surgical (n=125; 49.4%) and neurological (n=16; 6.3%) profiles were studied.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):25–32

Results and discussion. The proportion of perioperative stroke in the study was 37.2%. The frequency of atherothrombotic, cardioembolic, and lacunar subtypes of IHIS did not differ in groups of patients of different profiles. In the group of surgical patients, the proportion of strokes of another established etiology was 24.8% and was higher than in therapeutic (9.8%; $p < 0.05$) and neurological (6.25%; $p < 0.005$) patients. The proportion of strokes of unknown etiology in the group of surgical patients, on the contrary, was lower (15.2%) than in patients with therapeutic (35.7%; $p < 0.05$) and neurological (50.0%; $p < 0.05$) profile. An additional risk factor for IHIS for non-surgical patients was insufficient antithrombotic prophylaxis, for surgical patients — surgery.

Conclusion. Compared with out-of-hospital ischemic stroke, the causes of in-hospital ischemic stroke are more diverse and cannot always be explained solely by the higher comorbidity of hospitalized patients. The TOAST classification of ischemic stroke subtypes does not fully reflect the pathogenesis of IHIS, as it does not take into account the possibility of external influences, especially in cases where it is not possible to establish the exact cause of stroke, and the most likely trigger is medical intervention.

Keywords: in-hospital ischemic stroke; perioperative stroke; stroke of another established etiology; comorbidity; antithrombotic therapy.

Contact: Sergey Vitalievich Kolomentsev; skolomencev@yandex.ru

For reference: Kolomentsev SV, Tsygan NV, Voznyuk IA, et al. Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-25-32

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) развивается у пациентов во время пребывания в стационаре по поводу острого или хронического заболевания либо для выполнения диагностической или лечебной процедуры. В отношении ВГИИ у пациентов хирургического профиля в литературе большее распространение получил термин «периоперационный инсульт», к которому относят инсульты, развившиеся во время или в течение 30 сут после оперативного вмешательства [1].

Исторически актуальность проблемы ВГИИ стала очевидна прежде всего в сердечно-сосудистой хирургии ввиду сравнительно высокой распространенности периоперационного инсульта среди пациентов кардиохирургического профиля (2–10% в зависимости от типа операции [2]), однако впоследствии стало понятно, что проблема ВГИИ имеет мультидисциплинарный характер. Например, по данным Е. Emmett и соавт. [3], за 20-летний период наблюдения (1995–2015) в одном из многопрофильных стационаров Лондона (Великобритания) среди 552 пациентов с ВГИИ (10,8% от числа всех случаев ишемических инсультов — ИИ — за указанный период) 69,8% пациентов находились на лечении в различных терапевтических отделениях, 13,6% — в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как в хирургических отделениях — только 16,6%. В отношении внесердечных и не нейрохирургических оперативных вмешательств имеются данные о частоте периоперационных инсультов в отделениях общей хирургии (0,08–0,7%), травматологии и ортопедии (0,2–0,9%), торакальной хирургии (0,6–0,9%), а также при операциях на периферических артериях (0,8–3,0%) [4]. Профилактика и определение стратегии лечения ВГИИ у стационарных пациентов онкологического профиля являются чрезвычайно актуальной темой. В рамках связи ИИ и онкологического процесса дополнительный интерес представляют данные о том, что частота заболеваемости раком среди пациентов с ИИ почти в два раза выше, чем в общей популяции [5].

По данным зарубежных источников, на долю ВГИИ в структуре всех ИИ приходится от 4 до 17% [6]. Однако стоит отметить, что реальное число ВГИИ может быть больше, так как часть инсультов, развившихся в стационаре, могут оставаться нераспознанными. Косвенным подтверждением этому могут служить результаты проспективного исследова-

ния NeuroVISION (12 исследовательских центров, 9 стран). В данном исследовании было установлено, что в группе из 1114 пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших плановую некардиальную операцию, очаг острого ишемического повреждения по результатам диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной рутинно между 2-м и 9-м днем послеоперационного периода, был верифицирован у 78 пациентов (7%; 95% ДИ 5,6–8,7%). При этом выявленный инфаркт вещества головного мозга не сопровождался развитием клинического эквивалента, но в 2,24 раза увеличивал риск развития послеоперационного делирия (95% ДИ 1,06–4,73; $p = 0,029$) и в 1,98 раза повышал риск когнитивного снижения по результатам тестирования по Монреальской шкале когнитивной оценки через 1 год после выполненной операции (95% ДИ 1,22–3,20; $p = 0,005$) [7].

По данным зарубежных исследователей, кардиоцеребральная эмболия и следующая за ней артериальная гипотензия являются наиболее частыми патофизиологическими механизмами развития ИИ у стационарных пациентов [8]. Для кардиоэмболического подтипа инсульта характерны большой объем ишемического повреждения мозговой ткани, высокая частота геморрагической трансформации инфаркта мозга, повторных инсультов и нетрудоспособности в исходе заболевания [9]. В патогенезе ВГИИ важную роль могут играть различные диагностические и лечебные мероприятия: модификация схемы лекарственной терапии, назначение препаратов с прокоагуляционным или вазоспастическим действием, отмена антиагрегантной или антикоагулянтной терапии (например, в предоперационном периоде); эндоваскулярные диагностические (диагностическая коронарная или селективная церебральная ангиография) и лечебные (эмболизация спиралью и баллонная окклюзия аневризм; эмболизация артериовенозных мальформаций; транслуминальная ангиопластика со стентированием и без него; механическая тромбэкстракция; катетерная абляция при фибрилляции предсердий, чрескожная пластика открытого овального окна) вмешательства; каротидная эндалтерэктомия и др. Более редкими факторами риска (ФР) могут выступать парадоксальная эмболия из правых камер сердца, воздушная и жировая эмболия, длительное позиционирование, переразгибание и манипуляции (в том числе

мануальная терапия) на шейном отделе позвоночника, способные привести к субинтимальной или субадвентициальной диссекции позвоночных артерий; кардиоверсия при фибрилляции предсердий и другие причины [10].

В настоящее время лечение острого нарушения мозгового кровообращения является сложной мультидисциплинарной медицинской технологией, требующей быстрого взаимодействия врачей различных специальностей, высокотехнологичного оборудования и соответствующего медицинского снабжения. Пациенты, у которых инсульт развился во время пребывания в стационаре, должны иметь потенциальное преимущество в виде быстрого доступа к высококачественному лечению по сравнению с пациентами, у которых инсульт развился вне стационара. Однако во всем мире в реальной клинической практике для оказания медицинской помощи пациентам при ВГИИ характерны задержки на всех этапах лечения в сравнении с пациентами, госпитализированными в стационар с диагнозом инсульта экстренно через приемное отделение. Качество оказания медицинской помощи при любых неотложных состояниях характеризует состояние лечебного процесса в медицинском учреждении, однако в настоящее время при оказании помощи пациентам с ВГИИ неврологи сталкиваются с большим количеством трудностей, носящих в основном организационный характер [6].

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза и оценка ФР ВГИИ у пациентов, находившихся на стационарном лечении в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга в 2014–2019 гг.

Пациенты и методы. Ретро- и проспективному анализу было подвергнуто 253 случая ВГИИ, развившегося у пациентов, проходивших стационарное лечение в 10 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга (шесть многопрофильных городских стационаров и одно федеральное медицинское учреждение, имеющих в штате региональный сосудистый центр; два многопрофильных городских стационара с первичным сосудистым отделением; одно федеральное медицинское учреждение, оказывающее плановую эндоваскулярную помощь) в период 2014–2019 гг. **Критерий включения** в исследование: клиническая картина ИИ, развившегося спустя 24 ч после госпитализации в стационар, подтвержденного прижизненно (наличие признаков острого очагового ишемического повреждения головного мозга по данным первичной или вторичной нейровизуализации: компьютерной томографии — КТ — или МРТ головного мозга) либо посмертно (по результатам патологоанатомического исследования). **Критериями не включения** в исследование выступали: геморрагический инсульт или транзиторная ишемическая атака, развившиеся в период стационарного лечения; наличие анамнестических, клинических или нейровизуализационных признаков инсульта (любого типа) в остром/подостром периоде на момент поступления в стационар.

С учетом гетерогенности исследованной выборки, патогенез ВГИИ изучали в группах, сформированных с учетом основного (на момент развития инсульта) заболевания и соответствующего профиля лечебного отделения. Таким образом, изученный массив был разделен на три группы: пациенты хирургического (группа «хирургия»), терапевтического (группа «терапия») и неврологического профиля (группа «неврология»). Разделение массива пациентов «нехирурги-

ческого» профиля на две группы было продиктовано необходимостью изучения на последующих этапах исследования особенностей оказания помощи при ВГИИ специалистами разного профиля. У пациентов с ВГИИ оценивались причины госпитализации, уровень сопутствующей патологии с расчетом модифицированного Индекса коморбидности Чарлсон (МИКЧ) [11], наличие известных ФР ИИ, обстоятельства развития и наличие возможной причинно-следственной связи ВГИИ с медицинским вмешательством. При определении патогенетических подтипов ВГИИ использовали результаты обследований, выполненных в соответствии с принятыми в Российской Федерации стандартами оказания медицинской помощи при ИИ [12–15]. В случае хронологического совпадения диагностического или лечебного мероприятия с дебютом инсульта, не соответствующего критериям атеротромботического, кардиоэмболического или лакунарного подтипов, такой ВГИИ относили к инсульту другой установленной этиологии (согласно классификации TOAST). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы Statistica 12.0 for Windows.

Результаты. В исследованной выборке ВГИИ был диагностирован у 125 (49,4%) пациентов хирургического, 112 (44,3%) — терапевтического и 16 (6,3%) — неврологического профиля (всего 253 случая). Группа пациентов с хирургической патологией ($n=125$) включала пациентов по следующим профилям: сердечно-сосудистая хирургия — 67 (53,6%), общая хирургия — 28 (22,4%), травматология — 13 (10,4%), нейрохирургия — 8 (6,4%), иной хирургический профиль — 9 (7,4%). Оперативные вмешательства были выполнены 94 пациентам хирургического профиля (75,2%), 31 пациент хирургического профиля (24,8%) лечился консервативно. Таким образом, всего в исследованной выборке доля периоперационного инсульта составила 37,2%.

Минимальный возраст пациентов с ВГИИ среди всех групп составил 16 лет, максимальный — 97 лет. Пациенты хирургического профиля ($68,8 \pm 12,1$ года) были младше пациентов терапевтического профиля ($73,2 \pm 12,5$ года; $p < 0,02$). В каждой из групп была определена доля пациентов младше 80 лет как категория потенциальных кандидатов для проведения системной тромболитической терапии, не имеющих возрастных противопоказаний (возраст старше 80 лет) к данному методу реперфузионного лечения в соответствии с протоколами, актуальными на момент дебюта ВГИИ [11–14]. Установлено, что в группе хирургического профиля доля пациентов младше 80 лет ($n=105$; 84,0%) была больше, чем среди пациентов терапевтического ($n=73$; 65,2%; $p < 0,0001$) и неврологического профиля ($n=8$; 50,0%; $p < 0,05$). Среди пациентов хирургического профиля мужчин ($n=70$; 56,5%) было значительно больше, чем в группе пациентов терапевтического профиля ($n=50$; 44,2%; $p < 0,05$). Прижизненно ВГИИ был диагностирован у 241 пациента (95,2%), в 12 случаях (4,8%) ВГИИ был диагностирован посмертно по результатам патологоанатомического исследования (девять пациентов терапевтического профиля и три пациента хирургического профиля). С учетом случаев посмертной диагностики ВГИИ, установление точного времени и места развития ВГИИ у данных пациентов не представлялось возможным.

Среди пациентов терапевтического профиля с прижизненно диагностированным ВГИИ ($n=103$) в 82 случаях

(79,6%) инсульт развивался в общем отделении, в 21 случае (20,4%) – в ОРИТ. ВГИИ у пациентов неврологического профиля во всех случаях развивался в общем отделении. Среди пациентов хирургического профиля с прижизненно диагностированным ВГИИ (n=122) инсульт развился в условиях общего хирургического отделения у 54 (44,3%), во время оперативного вмешательства – у 17 (13,9%); у 51 пациента (41,8%) симптомы ВГИИ были диагностированы во время нахождения в хирургическом ОРИТ.

Среди 51 пациента хирургического профиля с ВГИИ, диагностированным в условиях хирургического ОРИТ, у 46 (90,2%) инсульт носил периоперационный характер (пять пациентов получали консервативное лечение). У 22 (47,8%) из 46 прооперированных пациентов ВГИИ был диагностирован после завершения действия общей анестезии или в течение первых суток после хирургического вмешательства (18 из 22 этих пациентов была выполнена кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения). В 12 случаях (26,1%), в том числе у 11 пациентов кардиохирургического профиля, периоперационный инсульт был диагностирован в ОРИТ в течение вторых суток после операции, еще в 12 случаях (26,1%), в том числе у четырех пациентов кардиохирургического профиля, – более чем через 48 ч после операции.

Пациентов всех групп отличала высокая коморбидность, однако значимых различий уровня сопутствующей патологии, оцененной с помощью МИКЧ, между группами

выявлено не было. Основные характеристики сопутствующей патологии у пациентов с ВГИИ представлены в табл. 1.

Пациенты трех групп были сопоставимы по частоте встречаемости гипертонической болезни III стадии, перенесенных инфаркта миокарда и инсульта, сердечной недостаточности III–IV ФК по NYHA, «очень высокого» риска сердечно-сосудистых осложнений, СД 2-го типа, значению МИКЧ. Частота встречаемости фибрилляции предсердий (все формы) у пациентов терапевтического профиля была значимо выше ($p<0,05$), чем у пациентов неврологического профиля. В группе пациентов неврологического профиля отсутствовали лица с онкологической патологией. У пациентов хирургического профиля чаще, чем у пациентов терапевтического профиля, встречался облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей ($p<0,05$).

Доля пациентов с ВГИИ, которым в период актуальной госпитализации были выполнены сосудистые исследования, составила 80,3% (n=98) в группе «хирургия», 85,4% (n=88) в группе «терапия» и 93,8% (n=15) в группе «неврология». Основной причиной отказа от выполнения сосудистых исследований при развитии ВГИИ выступали «технические трудности», связанные с невозможностью транспортировки пациента к месту проведения исследования ввиду тяжести его состояния, и недочеты ведения медицинской документации. В табл. 2 представлены обобщенные (с учетом диагностических исследований, выполненных в период госпитализации; протоколов патологоанатомических исследований; актуальных сведений медицинской документации с предыдущих этапов лечения) данные о степени атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий (ВСА) у пациентов с ВГИИ.

Риск развития ВГИИ в значительной степени зависит от осуществляемых в стационаре мероприятий первичной или вторичной профилактики риска сосудистых катастроф, в первую очередь антиагрегантной и антитромботической терапии (табл. 3).

ВГИИ, не соответствующие критериям атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного подтипов, при наличии непосредственной связи дебюта инсульта с выполнением лечебно-диагностического мероприятия относили к инсультам другой установленной этиологии (согласно критериям TOAST). Патогенетические подтипы ВГИИ (по TOAST) представлены в табл. 4.

Обсуждение. Известно, что находящиеся на стационарном лечении пациенты имеют более высокий риск развития жизнеугрожающих состояний и неблагоприятного исхода вследствие большей вероятности декомпенсации соматической патологии. Так, госпитализированные пациенты подвержены более высокому риску инсульта, чем в популяции [16]. По ре-

Таблица 1. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с ВГИИ

Table 1. Characteristics of concomitant pathology in patients with IHIS

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)
Возраст, годы, $M\pm m$	68,8 $\pm$ 12,1	73,2 $\pm$ 12,5	72,9 $\pm$ 16,3
Число пациентов младше 80 лет, n (%)	105 (84,0)	73 (65,2)	8 (50,0)
Гипертоническая болезнь III стадии, n (%)	90 (72,0)	88 (78,6)	10 (62,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	36 (28,8)	37 (33,0)	8 (50,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	47 (37,6)	36 (32,1)	3 (18,75)
Фибрилляция предсердий (все формы), n (%)	55 (44,0)	62 (55,4)	4 (25,0)
Сердечная недостаточность, III–IV ФК по NYHA, n (%)	34 (27,2)	50 (44,6)	5 (31,25)
СД 2-го типа, n (%)	28 (22,4)	41 (36,6)	4 (25,0)
«Очень высокий» риск сердечно-сосудистых осложнений, n (%)	104 (83,2)	92 (82,1)	9 (56,25)
Онкология в анамнезе, n (%)	23 (18,4)	18 (16,1)	0
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	28 (22,4)	13 (11,6)	3 (18,75)
МИКЧ, $M\pm m$	7,2 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 3,6	7,9 $\pm$ 3,7

Примечание. ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association); СД – сахарный диабет.

зультатам проведенного исследования установлено, что средний возраст пациентов с ВГИИ (70,9±12,8 года) и уровень коморбидности (МИКЧ 7,7±3,5) были выше среднего популяционного возраста развития ИИ в России (66,7 года) [17] и соответствующих показателей у пациентов с внегоспитальным ИИ, приведенных в исследовании Е.В. Костенко и соавт. [18]: $n=1317$; средний возраст — 60,6±2,6 года ($p<0,001$), МИКЧ 6,8±3,8 ($p<0,001$). При общей распространенности фибрилляции предсердий в популяции 1–2%, а среди лиц в возрасте 80 лет — 5–15% [19], ее доля среди пациентов терапевтического профиля с ВГИИ составляла 55,4%, а среди всей исследованной выборки — 47,8% ($p<0,0000001$). Сходные данные получены в отношении частоты встречаемости СД 2-го типа: среди населения Российской Федерации его распространенность составляет 2,82% [20], в исследованной выборке пациентов с ВГИИ — 28,9% ($p<0,0000001$). Однако, несмотря на высокую распространенность сопутствующей патологии, причины развития ВГИИ не всегда могут быть объяснены исключительно большей коморбидностью стационарного пациента. По сравнению с внегоспитальным ИИ, причины ВГИИ более многообразны и представлены, как правило, совокупностью факторов (в том числе внешних), при этом обсуждение патогенеза ВГИИ требует тщательной обоснованности суждений с учетом возможных внешних причин его происхождения.

Сочетание высокой коморбидности (например, основных ФР инсульта: стенозирующего атеросклероза каротидных артерий, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, СД 2-го типа) с недостаточной антитромботической профилактикой может играть важную роль в патогенезе ВГИИ. При изучении данного звена патогенеза ВГИИ представлялось, что перерывы в антитромботической терапии (здесь и далее: антитромботическая терапия — общий термин, включающий прием антиагрегантов и/или антикоагулянтов) будут наиболее характерны для пациентов хирургического профиля (с учетом необходимости отмены данных препаратов в предоперационном периоде). Однако по результатам выполненного исследования установлено, что случаи

Таблица 2.

Показатели атеросклеротического поражения магистральных артерий переднего циркуляторного бассейна у пациентов с ВГИИ, n (%)

Table 2.

Indicators of atherosclerotic lesions of the main arteries of the anterior circulation in patients with IHIS, n (%)

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=105)	«терапия» (n=95)	«неврология» (n=16)
Нет признаков атеросклероза	2 (1,9)	7 (7,4)	1 (6,25)
Атеросклероз без локального стенозирования	41 (39,0)	34 (35,8)	6 (37,5)
Стенозирование ВСА:			
<50%	51 (48,6)*	35 (36,8)	5 (31,25)
50–70%	7 (6,7)	16 (16,8)	1 (6,25)
>70%	4 (3,8)	3 (3,2)	3 (18,75)*

Примечание. * — $p<0,05$.

Таблица 3.

Антиагрегантная и антитромботическая терапия на момент развития ВГИИ, n (%)

Table 3.

Antiplatelet and antithrombotic therapy at the time of development of IHIS, n (%)

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)
Ацетилсалициловая кислота	36 (28,8)	28 (25,1)	8 (50,0)
Клопидогрел	9 (7,2)	3 (2,7)	1 (6,25)
Комбинированная антиагрегантная терапия	11 (8,8)	2 (1,8)	2 (12,5)
Варфарин	2 (1,6)	6 (5,3)	1 (6,25)
Прямые оральные антикоагулянты	5 (4,0)	20 (17,9)	2 (12,5)
Ацетилсалициловая кислота + гепарины	13 (10,4)	15 (13,4)	—
Гепарины	20 (16,0)	6 (5,3)	—
Нерациональная антитромботическая терапия	4 (3,2)	22 (19,6)	1 (6,25)
Не получал показанную антитромботическую терапию	18 (14,4)	8 (7,1)	—
Антитромботическая терапия не показана	7 (5,6)	2 (1,8)	1 (6,25)

Таблица 4.

Патогенетические подтипы ВГИИ, n (%)

Table 4.

Pathogenetic subtypes of IHIS, n (%)

Подтип ВГИИ по TOAST	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)	Всего ВГИИ (n=253)
Атеротромботический	20 (16,0)	14 (12,5)	2 (12,5)	36 (14,2)
Кардиоэмболический	43 (34,4)	41 (36,6)	3 (18,75)	87 (34,4)
Лакунарный	12 (9,6)	6 (5,4)	2 (12,5)	20 (7,9)
Другой установленной этиологии	31 (24,8)*.**	11 (9,8)	1 (6,25)	43 (17,0)
Неустановленной этиологии	19 (15,2)**	40 (35,7)	8 (50,0)	67 (26,5)

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,005$.

недостаточной профилактики тромботических осложнений встречались во всех исследованных группах вне зависимости от профиля лечебных отделений. Так, например, в изученной выборке 19,6% (n=22) пациентов терапевтического профиля получали нерациональную антитромботическую терапию, 7,1% (n=8) пациентов показанная профилактическая антитромботическая терапия назначена не была. Недостаточная антитромботическая профилактика у пациентов нехирургического профиля, на наш взгляд, является ключевым дополнительным ФР развития ВГИИ, и модификация данного ФР является прямой задачей лечащего врача. Отсутствующая, нерациональная или недостаточная лекарственная антитромботическая профилактика не изменяет патогенез и, соответственно, подтип ВГИИ по классификации TOAST, однако может являться его триггером.

Для пациентов хирургического профиля дополнительные риски развития ВГИИ также могут быть связаны с недостаточной антитромботической профилактикой. Но, по нашему мнению, в отличие от пациентов терапевтического профиля, погрешности в антитромботической терапии у пациентов хирургического профиля играют меньшую роль в развитии ВГИИ. Риски периоперационного инсульта в большей степени ассоциированы не столько с отменой антиагрегантной или антикоагулянтной терапии в подготовительном периоде хирургического вмешательства, сколько с выполнением самого хирургического вмешательства (например, артериальной эмболией при операциях на сердце, дуге аорты и брахиоцефальных артериях) и развитием гиперкоагуляционного синдрома [21] вследствие активации свертывающей системы крови в структуре «хирургического стресс-ответа» [22]. В связи с этим для профилактики ВГИИ и других тромботических осложнений важны как техническая правильность выполнения самого оперативного вмешательства, так и максимально ранний рестарт антитромботической терапии (при отсутствии противопоказаний).

Патофизиологические механизмы развития ВГИИ у пациентов хирургического профиля более гетерогенны. Известно, что с учетом кардиологического риска все хирургические операции разделяются на три группы: низкого (1%), среднего (1–5%) и высокого (>5%) риска. К последним относятся операции на аорте и других больших сосудах; торакальные, абдоминальные операции; операции на периферических сосудах, сопровождающиеся большой потерей крови и жидкости [1]. В отношении развития ВГИИ подобной стратификации рисков до настоящего времени не разработано. Обособленную группу пациентов с наибольшим риском развития ВГИИ представляют собой кандидаты для выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения [23]. Выходя за рамки классификации подтипов ИИ TOAST, патогенез ВГИИ у части пациентов данной группы подпадает под критерии ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source — эмболический инсульт с неустановленным источником): нелакунарный инфаркт мозга по данным КТ и/или МРТ; отсутствие стенозирующего атеросклеротического поражения «инсульт-связанной» артерии более чем на 50%; отсутствие источников кардиоэмболии высокого риска; отсутствие других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит [24].

Тем не менее классификация TOAST в сочетании с концепцией ESUS не в полной мере отражают патогенез ВГИИ, так как не учитывают возможность внешнего воздействия, когда установить основную причину развития инсульта не представляется возможным, а наиболее вероятным триггером является диагностическое или лечебное мероприятие. Примером может выступать кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения, выполнение которой ассоциировано с высоким риском развития интраоперационного и послеоперационного нарушения ритма сердца, кардиоцеребральной эмболии вследствие других причин, системных нарушений гемодинамики и развития гиперкоагуляционного синдрома. Каждый из этих факторов может выступать в качестве самостоятельной причины развития периоперационного ИИ, и, согласно критериям TOAST, такие инсульты должны быть отнесены к инсультам неустановленной этиологии (криптогенным инсультам). Выполнение стентирования сонных артерий ассоциировано с повышенным риском артерию-артериальной эмболии, но будет ли в таком случае периоперационный инсульт соответствовать атеротромботическому подтипу в классическом варианте его определения? Отсутствие четких патогенетических критериев классификации ВГИИ позволяет на усмотрение врача относить инсульты, ассоциированные с диагностическим или лечебным мероприятием, к двум подтипам — «инсульт неустановленной этиологии» и «инсульт другой установленной этиологии». В исследованной выборке, в соответствии с установленными нами критериями, к «инсульту другой установленной этиологии» было отнесено 17,0% всех ВГИИ (против 3% по данным популяционных исследований; $p < 0,0000001$), а среди пациентов хирургического профиля — 24,8% ($p < 0,0000001$). По нашему мнению, для кодировки ВГИИ, ассоциированных с выполнением диагностического или лечебного мероприятия, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра целесообразно применение шифра I63.8 «Другой инфаркт мозга».

Распределение атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного патогенетических подтипов ВГИИ не имело значимых различий в группах пациентов разного профиля. Выявлены различия в частоте встречаемости инсультов другой установленной и неустановленной этиологии. Так, доля инсультов другой установленной этиологии в группе «хирургия» была значимо выше, чем в группах «терапия» и «неврология». В отношении инсультов неустановленной этиологии наблюдали обратный результат: в группе «хирургия» доля таких пациентов была значимо ниже, чем в группах «терапия» и «неврология». Таким образом, примененный подход к классификации патогенетических подтипов ВГИИ, основанный на отнесении периоперационных инсультов к подтипу другой установленной этиологии, привел к изменению соотношений подтипов в группе пациентов хирургического профиля. Увеличение доли инсультов другой установленной этиологии в группе «хирургия» произошло за счет перераспределения высококоморбидных пациентов с периоперационным инсультом из группы пациентов с инсультом неустановленной этиологии.

По результатам метаанализа [25], обобщившего результаты 42 исследований, посвященных изучению ИИ среди лиц европейской расы и выполненных в 1993–2015 гг.,

патогенетические подтипы ИИ в соответствии с классификацией TOAST распределились следующим образом: кардиоэмболический подтип – 28% (95% ДИ 26–29); атеротромботический – 19% (95% ДИ 17–21); лакунарный – 20% (95% ДИ 18–22); другой установленной причины – 4% (95% ДИ 3–4); неустановленной причины – 27% (95% ДИ 24–31). Исследованную выборку ВГИИ от представленных данных отличали:

- высокая частота кардиоэмболического подтипа (34,4% против 28%);
- низкая частота атеротромботического подтипа (14,2% против 19%);
- низкая частота лакунарного подтипа (7,9% против 20%);
- высокая частота инсульта другой установленной этиологии (17,0% против 4%; $p < 0,0000001$).

Доля инсульта неустановленной этиологии была сопоставима – 26,5% в исследованной выборке ВГИИ и 27% по данным метаанализа.

Заключение. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об актуальности проблемы ВГИИ для современных стационаров, особенно с учетом общеизвестных данных о вызываемых им высокой летальности и инвалидизации. Учитывая высокую коморбидность госпитализированных пациентов, нахождение в стационаре несет дополнительные риски развития ИИ, что необходимо учитывать как при организации, так и при оказании своевременной и эффективной медицинской помощи при ВГИИ в соответствии с требованиями существующих в Российской Федерации регламентирующих документов по лечению острого нарушения мозгового кровообращения [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mashour GA, Moore LE, Lele AV, et al. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014 Oct;26(4):273–85. doi: 10.1097/ANA.0000000000000087
- Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4):52–60. doi: 10.17116/jnevro20181184152–60 [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(4):52–60. doi: 10.17116/jnevro20181184152–60 (In Russ.).]
- Emmett ES, Douiri A, Marshall IJ, et al. A comparison of trends in stroke care and outcomes between in-hospital and community-onset stroke – The South London Stroke Register. *PLoS One.* 2019 Feb 21;14(2):e0212396. doi: 10.1371/journal.pone.0212396
- Коломенцев СВ, Цыган НВ, Вознюк ИА и др. Факторы риска периоперационного ишемического инсульта у пациентов общехирургического профиля. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019;3(67):75–7. doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-75-77 [Kolomentsev SV, Tsygan NV, Voznjuk IA, et al. Risk factors for perioperative ischemic stroke in General surgical patients. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2019;3(67):75–7. doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-75-77 (In Russ.).]
- Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol.* 2011 Jun;7(2):53–9. doi: 10.3988/jcn.2011.7.2.53. Epub 2011 Jun 28.
- Коломенцев СВ, Одинак ММ, Вознюк ИА и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2017;2(58):206–12. [Kolomentsev SV, Odnak MM, Voznjuk IA, et al. Ischemic stroke in hospitalized patient. The modern view on the problem. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2017;2(58):206–12 (In Russ.).]
- Mrkobrada M, Chan MTV, Cowan D, Campbell D; NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1022–9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7. Epub 2019 Aug 15.
- Alberts MJ, Brass LM, Perry A, et al. Evaluation times for patients with in-hospital strokes. *Stroke.* 1993 Dec;24(12):1817–22. doi: 10.1161/01.str.24.12.1817. Erratum in: *Stroke.* 1994 Mar;25(3):717.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2735–40. doi: 10.1161/hsl201.100209
- Tsiskaridze A, Lindgren A, Qureshi AI. Treatment-Related stroke. Cambridge: University Printing House; 2016.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациен- тов с ишемическим инсультом [архив]. Доступно по ссылке: <http://stopinsult.ru/uploads/default/files/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%20%D0%A2%D0%9B%D0%A2%202015.pdf> (дата обращения 12.06.2020). [Clinical guidelines for thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke [archive]. Available from: <http://stopinsult.ru/uploads/default/files/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%20%D0%A2%D0%9B%D0%A2%202015.pdf> (accessed 12.06.2020) (In Russ.).]
- Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. [Reperfusion therapy for ischemic stroke. clinical protocol]. Moscow; 2019 (In Russ.).]
- Приказ МЗ РФ № 928н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Доступно по ссылке: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-15.11.2012-N-928n/> (дата обращения 12.06.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 928n dated November 15, 2012 “On approval of the procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accidents”. Available from: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-15.11.2012-N-928n/> (accessed 06.12.2020) (In Russ.).]
- Приказ МЗ РФ № 1740 от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> (дата обращения 12.06.2020).

- [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1740 dated December 29, 2012 "On approval of the standard for specialized medical care for cerebral infarction". Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> (accessed 12.06.2020) (In Russ.)].
16. Azzimondi G, Nonino F, Fiorani L, et al. Incidence of stroke among inpatients in a large Italian hospital. *Stroke*. 1994 Sep;25(9):1752-4. doi: 10.1161/01.str.25.9.1752
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и ТИА у взрослых. Ассоциации неврологов России. Всероссийское общество неврологов. 2020. 208 с. Доступно по ссылке: <https://nrcpn.ru/vracham/klinicheskije-rekomendatsii> (дата обращения 03.12.2020). [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ischemic stroke and TIA in adults. Association of neurologists of Russia. All-Russian Society of Neurologists. 2020. 208 p. Available from: <https://nrcpn.ru/vracham/klinicheskije-rekomendatsii> (accessed 03.12.2020) (In Russ.)].
18. Костенко ЕВ, Полуни ВС, Полунина ИВ. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта. *Лечебное дело*. 2017;(4):27-33. [Kostenko EV, Polunin VS, Polunina NV. Impact of Comorbidities on Rehabilitation after Stroke. *Lechebnoe delo = Medical Care*. 2017;(4):27-33 (In Russ.)].
19. Филатов АГ, Тарашвили ЭГ. Этиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5-13. [Filatov AG, Tarashvili EG. Etiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2012;9(2):5-13 (In Russ.)].
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 (In Russ.)].
21. Воробьев АИ, Васильев СА, Городецкий ВМ и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116-22. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122 [Vorobiev AI, Vasiliev SA, Gorodetskiy VM, et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):116-22. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122 (In Russ.)].
22. Овечкин АМ, Романова ТЛ. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(12):865-72. [Ovechkin AM, Romanova TL. Postoperative pain relief: optimization of approaches in terms of evidence-based medicine. *RMZh*. 2006;14(12):865-72 (In Russ.)].
23. Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;2(50):198-203. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Postoperative cerebral dysfunction in heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2015;2(50):198-203 (In Russ.)].
24. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al; ESUS Global Registry Investigators. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2197-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378. Epub 2016 Aug 9.
25. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):814-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020031. Epub 2018 Mar 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2022/28.10.2022/01.11.2022

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.

Коломенцев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Цыган Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Шерматюк Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Литвиненко И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: причины и предрасполагающие факторы

Тювина Н.А., Высокова В.О., Ефремова Е.Н., Лавриненко О.В.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Цель исследования — изучение причин и предикторов психических нарушений в период эпидемии COVID-19 у впервые обратившихся к психиатру, а также у пациентов с уже диагностированными психическими заболеваниями.

Пациенты и методы. Обследовано 100 пациентов, обратившихся к психиатру в связи с ухудшением психического состояния на фоне пандемии, из них 50 — впервые заболевших (1-я группа) и 50 — с ранее диагностированными психическими расстройствами (2-я группа). Исследование проводилось клиническим методом с помощью специально разработанной карты с последующей статистической обработкой полученных данных.

Результаты и обсуждение. Психические расстройства, обусловленные пандемией COVID-19, чаще возникали в молодом возрасте, у пациентов с высшим и средним специальным образованием, одиноких. В 1-й группе в результате воздействия психогенных факторов (влияние СМИ, карантин, экономических перемен) чаще возникали тревожные (36,8%) и депрессивные (21,1%) расстройства, а после перенесенной коронавирусной инфекции на первом месте были депрессивные расстройства (54,2%). Во 2-й группе представлены большей частью пациенты с эндогенными расстройствами (биполярное аффективное расстройство — 24%, рекуррентное депрессивное расстройство — 20%, шизофрения — 20%), которые обострялись чаще в результате перенесенного COVID-19, в меньшей степени — психогенно (переживания, связанные с изменением материального статуса и болезнью родных). Обсессивно-компульсивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, соматоформные расстройства были связаны с эпидемическими факторами.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что существуют различия между психическими расстройствами, впервые возникшими на фоне пандемии, и обострениями состояния у психически больных пациентов, которые касаются предикторов, причин и клинических проявлений этих расстройств.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; психические расстройства; причины и предикторы психических расстройств.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Высокова ВО, Ефремова ЕН, Лавриненко ОВ. Психические нарушения в период пандемии новой коронавирусной инфекции: причины и предрасполагающие факторы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):33–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-33-39

Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: causes and predisposing factors

Tyuvina N.A., Vysokova V.O., Efremova E.N., Lavrinenko O.V.

Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

Objective: to study the causes and predictors of mental disorders during the COVID-19 epidemic in those who turned to psychiatrist for the first time, as well as in patients with already diagnosed mental illness.

Patients and methods. We examined 100 patients who turned to a psychiatrist due to a deterioration in their mental state during the pandemic, 50 patients were newly diagnosed (Group 1) and 50 with previously diagnosed mental disorders (Group 2). The study was carried out by a clinical method using a specially designed map, followed by statistical processing of the obtained data.

Results and discussion. Mental disorders caused by the COVID-19 pandemic more often occurred at a young age, in patients with higher and secondary specialized education, and in single patients. In the 1st group, as a result of exposure to psychogenic factors (the influence of the media, quarantine, economic changes), anxiety (36.8%) and depressive (21.1%) disorders occurred more often, and after the coronavirus infection, depressive disorders were in the first place (54.2%). The 2nd group mostly included patients with endogenous disorders (bipolar affective disorder — 24%, recurrent depressive disorder — 20%, schizophrenia — 20%), which were exacerbated more often as a result of COVID-19, to a lesser extent — psychogenic (experiences associated with a change in material status and illness of relatives). Obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder, somatoform disorders have been associated with epidemic factors.

Conclusion. The results obtained indicate that there are differences between the mental disorders that first appeared during the pandemic and the exacerbations of the condition in mentally ill patients, which relate to the predictors, causes and clinical manifestations of these disorders.

Keywords: new coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; mental disorders; causes and predictors of mental disorders.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Vysokova VO, Efremova EN, Lavrinenko OV. Mental disorders during the pandemic of a new coronavirus infection: causes and predisposing factors. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):33–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-33-39

Перманентно протекающая пандемия COVID-19 сопровождается появлением новых штаммов коронавируса и, соответственно, новых сведений о воздействии самого вируса и пандемии в целом на соматическое и психическое здоровье людей [1–5]. С самого начала эпидемии много работ было посвящено изучению причин и факторов повышенного риска развития психических заболеваний [6–9].

По мнению большинства исследователей, психические нарушения во время эпидемии вызываются двумя группами факторов: первую группу составляют психогенные факторы, связанные с самой эпидемией, к которым относятся ограничительные меры, экономические изменения, сообщения в средствах массовой информации (СМИ), переход на дистанционный формат общения во многих сферах деятельности, что в корне изменило привычный образ жизни. Вторая группа включает в себя новую коронавирусную инфекцию, непосредственно влияющую на головной мозг, и вызванные перенесенной инфекцией различные соматические осложнения, в том числе так называемый «постковидный синдром» [10–14]. В литературе довольно подробно представлено влияние этих факторов на популяцию, однако недостаточно данных о воздействии их на людей с уже диагностированными психическими заболеваниями.

Цель настоящего исследования — изучение причин и предикторов психических нарушений в период эпидемии COVID-19 у впервые обратившихся к психиатру, а также у пациентов с уже диагностированными психическими заболеваниями.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 г. в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета. Клиническим и клиничко-катамнестическими методами были обследованы 100 больных: 50 пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью (1-я группа), и 50 пациентов с обострением психического заболевания на фоне пандемии (2-я группа). На момент включения в исследование средний возраст пациентов 1-й группы составил 34,0 [27,0; 43] года, 2-й — 37,0 [27,0; 45,0] года ($p > 0,05$).

Критерии включения: наличие впервые возникших психических нарушений или обострение уже имеющихся психических заболеваний в период и вследствие пандемии.

Критерии исключения: наличие у пациентов тяжелых соматических заболеваний; злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами; тяжелые органические поражения головного мозга, не связанные с действием коронавирусной инфекции; нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Состояние больных оценивали с применением специально разработанной карты клинического обследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты. Сравнительное исследование пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью в период эпидемии COVID-19, и психически больных, поступивших на лечение в связи с обострением уже имеющегося психического расстройства, выявило ряд различий в социально-демографических показателях, преморбидных личностных особенностях, а также во влиянии отдельных факторов, связанных с пандемией (табл. 1).

По возрастному составу и полу пациенты обеих групп значимо не различались, большинство из них были молодого возраста, до 40 лет. Около половины пациентов не состояли в браке, более половины не имели детей. Однако группы пациентов значимо различались по уровню образования и трудовому статусу: в 1-й группе было больше пациентов с высшим образованием (82%) и работающих на момент обследования (72%). В то же время во 2-й группе 10% пациентов имели инвалидность. Данные различия можно объяснить тем, что психически больные, особенно с хроническими психическими заболеваниями, начавшими в раннем возрасте, менее адаптированы в социальном плане.

В структуре преморбидных личностных особенностей у обследованных встречались психастенические, сенситивные, истероидные, циклотимные и шизоидные черты. В 1-й группе пациентов обращает на себя внимание значительное превосходство психастенического преморбида (54%). У пациентов 2-й группы почти одинаковое число психастенических, циклотимических и шизоидных черт — 28% и по 22% соответственно.

Изучение психогенных факторов, способствующих возникновению психических расстройств в период пандемии, показало их различную роль в 1-й и 2-й группах пациентов (табл. 2).

В 1-й группе значимо больше обследуемых (62%) ощущали воздействие СМИ на свое состояние, тогда как во 2-й группе новости и статистические сводки в СМИ волновали лишь 32% пациентов [отношение шансов (ОШ) 0,288; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,127–0,658; $p < 0,05$].

Влияние карантина и связанных с ним обстоятельств на свое психическое состояние также в большей степени отметили обследуемые из 1-й группы: 76% по сравнению с 48% пациентов 2-й группы (ОШ 0,291; 95% ДИ 0,124–0,685; $p < 0,05$).

Нахождение в группе повышенного риска заражения коронавирусной инфекцией близких родственников значимо больше волновало пациентов 2-й группы (ОШ 54; 95% ДИ 1,017–5,108; $p < 0,05$).

В то же время пациенты в обеих группах статистически значимо не различались в отношении таких факторов, как экономические изменения, связанные с пандемией; наличие родных, перенесших инфекцию; нахождение самих испытуемых в группе риска. И пациенты, впервые обратившиеся к психиатру, и уже имеющие психиатрический диагноз указывали на ухудшение психического состояния из-за экономических проблем – 78 и 68% соответственно (ОШ 0,599; 95% ДИ 0,245–1,467). Болезнь близких оказала влия-

ние на 24% пациентов 1-й группы и 26% пациентов 2-й группы (95% ДИ 0,450–2,753). Среди пациентов, впервые обратившихся к психиатру, лишь 20% ощущали ухудшение состояния в связи с тем, что они могут быть в группе риска. Во 2-й группе процент оказался чуть больше – 28% обследуемых, что не является статистически значимым (95% ДИ 0,615–3,935).

При исследовании непосредственного влияния вируса и вакцинации на состояние исследуемых пациентов было установлено, что на момент обращения большинство пациентов перенесли коронавирусную инфекцию, преимущественно в легкой форме (80% пациентов в 1-й группе и 54% во 2-й группе). При этом во 2-й группе значимо выше доля не болевших – 46% против 20%. У значительной части пациентов (46% в 1-й группе и 36% во 2-й группе) психическое состояние ухудшилось в связи с перенесенной коронавирусной инфекцией (табл. 3).

Таблица 2. Психогенные факторы, влияющие на возникновение психических нарушений в период пандемии, n (%)

Table 2. Psychogenic factors influencing the occurrence of mental disorders during pandemic, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=50$)	2-я группа ($n=50$)
СМИ*	31 (62,0)	16 (32,0)
Экономические изменения	39 (78,0)	34 (68,0)
Карантин*	38 (76,0)	24 (48,0)
COVID у родных	12 (24,0)	13 (26,0)
Группа риска (больной),	10 (20,0)	14 (28,0)
Группа риска (родные)*	17 (34,0)	27 (54,0)

Примечание: возраст – моложе 18 лет и старше 50 лет

Таблица 3. COVID в анамнезе и вакцинация, n (%)

Table 3. History of COVID and vaccinations, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=50$)	2-я группа ($n=50$)
Не переболели коронавирусной инфекцией*	10 (20,0)	23 (46,0)
Перенесли инфекцию в легкой форме*	30 (60,0)	19 (38,0)
Перенесли в форме средней тяжести	8 (16,0)	4 (8,0)
Перенесли в тяжелой форме	2 (4,0)	4 (8,0)
Ухудшение состояния после перенесенной инфекции	24 (48,0)	19 (38,0)
Привились вакциной SPUTNIK V*	34 (68,0)	21 (42,0)
Улучшение психического состояния после вакцинации	14 (28,0)	9 (18,0)

Таблица 1. Социально-демографические показатели, n (%)
Table 1. Socio-demographic indicators, n (%)

Показатель	1-я группа ($n=50$)	2-я группа ($n=50$)
Гендерный состав:		
женщины	23 (46,0)	25 (50,0)
мужчины	27 (54,0)	25 (50,0)
Возрастные группы:		
18–39 лет	36 (72,0)	34 (68,0)
40–59 лет	10 (20,0)	11 (22,0)
60 лет и более	4 (8,0)	5 (10,0)
Место жительства:		
Московская область	3 (6,0)	5 (10,0)
Москва	39 (78,0)	36 (72,0)
регионы	8 (16,0)	9 (18,0)
Семейный статус:		
холостые и незамужние	26 (52,0)	23 (46,0)
состоящие в браке	21 (42,0)	19 (38,0)
разведенные и вдовцы	3 (6,0)	8 (16,0)
Наличие детей:		
нет	27 (54,0)	28 (56,0)
есть	23 (46,0)	22 (44,0)
Образование:		
среднее	0	2 (4,0)
среднее профессиональное	4 (8,0)	14 (28,0)
высшее*	41 (82,0)	26 (52,0)
студенты	5 (10,0)	8 (16,0)
Трудовой статус:		
не работающие	10 (20,0)	15 (30,0)
работающие*	36 (72,0)	20 (40,0)
студенты	3 (6,0)	5 (10,0)
пенсионеры	1 (2,0)	5 (10,0)
инвалиды*	0	5 (10,0)

Примечание. В табл. 1–3: * – $p < 0,05$.

Количество привившихся в группе психически больных было меньше в 1,6 раза по сравнению с впервые обратившимися, что является статистически значимым показателем (ОШ 0,341; 95% ДИ 0,150–0,772; $p < 0,05$). После вакцинации психическое состояние улучшилось лишь у 18% пациентов 2-й группы и у 28% – в 1-й группе. Данные показатели статистически значимо не различались (ОШ 0,564; 95% ДИ 0,218–1,459; $p < 0,05$).

Анализ диагнозов, поставленных пациентам, и причинных факторов показал, что у пациентов 1-й группы (табл. 4) наиболее часто диагностировали депрессивный эпизод – 18 (36%) больных, генерализованное тревожное расстройство – 13 (26%), соматоформные расстройства – 6 (12%), тревожно-депрессивное расстройство – 5 (10%).

В результате воздействия психогенных факторов чаще возникали тревожные (36,8%) и депрессивные (21,1%) расстройства. После перенесенной коронавирусной инфекции на первом месте отмечались депрессивные расстройства (54,2%), затем – острые психотические состояния (16,7%). Почти три четверти случаев депрессии (72,2%) развивались в результате перенесенной инфекции. Смешанным тревожным и депрессивным расстройством страдали 5 (10%) пациентов 1-й группы, большинство из которых связывали ухудшение состояния с комплексным влиянием перенесенной инфекции и психогенных факторов. В генезе соматизированных расстройств были задействованы и те, и другие факторы. Обсессивно-компульсивное расстройство и декомпенсация личностного расстройства были вызваны исключительно психогенным воздействием.

Таблица 4. *Диагнозы и этиологические факторы в 1-й группе пациентов, n (%)*
Table 4. *Diagnoses and etiological factors in the 1st group of patients, n (%)*

Диагноз	Влияние психогенных факторов	Последствия перенесенной инфекции	Сочетание факторов
F23.1 Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	0	4 (16,7)	0
F32.1 Депрессивный эпизод	4 (21,1)	13 (54,2)	1 (14,3)
F41.1 Генерализованное тревожное расстройство	7 (36,8)	3 (12,5)	3 (42,9)
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	0	2 (8,3)	3 (42,9)
F42.0 Обсессивно-компульсивное расстройство	2 (10,5)	0	0
F45.0 Соматоформное расстройство	4 (21)	2 (8,3)	0
F60.3 Эмоционально неустойчивое расстройство личности	2 (10,5)	0	0
Итого...	19 (100)	24 (100)	7 (100)

Таблица 5. *Диагнозы и этиологические факторы во 2-й группе пациентов, n (%)*
Table 5. *Diagnoses and etiological factors in the 2nd group of patients, n (%)*

Диагноз	Влияние психогенных факторов	Последствия перенесенной инфекции	Сочетание факторов
F21.3 Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (16,7)
F20.0 Параноидная шизофрения	0	2 (10,5)	2 (16,7)
F31.3 Биполярное аффективное расстройство, текущий депрессивный эпизод	2 (10,5)	7 (36,8)	1 (8,3)
F31.6 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера	0	0	2 (16,7)
F33.1 Рекуррентное депрессивное расстройство	1 (5,3)	6 (31,6)	3 (25,0)
F41.1 Генерализованное тревожное расстройство	5 (26,3)	0	0
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	3 (15,8)	1 (5,3)	0
F42.0 Обсессивно-компульсивное расстройство	1 (5,3)	0	1 (8,3)
F45.0 Соматоформные расстройства	3 (15,8)	1 (5,3)	0
F60.3 Эмоционально неустойчивое расстройство личности	2 (10,5)	0	1 (8,3)
Итого...	19 (100)	19 (100)	12 (100)

Во 2-й группе также выявлены различия в причинах ухудшения состояния и поставленных диагнозах (табл. 5).

Самым частым диагнозом среди пациентов 2-й группы было биполярное аффективное расстройство (депрессивный эпизод или смешанное состояние) — 12 (24%) пациентов, большинство из которых отмечали ухудшение состояния после перенесенной инфекции. У 10 (20%) пациентов диагностировали рекуррентное депрессивное расстройство с обострением в результате перенесенного COVID-19. Десять пациентов (20%) страдали шизофренией еще до пандемии, и обострение у большинства наступило также под влиянием коронавируса. В двух случаях обсессивно-компульсивного расстройства произошло обострение на фоне пандемии с присоединением навязчивых страхов заражения.

У пациентов 2-й группы в основном имело место обострение уже имеющегося психического заболевания на фоне пандемии, причиной которого в большинстве случаев был COVID-19 или сочетание инфекции и психогенных факторов. У 9 (18%) пациентов были выявлены новые симптомы и произошла смена диагноза. Как правило, менялись диагнозы невротических и аффективных расстройств. Так, пяти пациентам в связи с превалированием тревоги в психическом состоянии был поставлен диагноз генерализованного тревожного расстройства, развившегося в условиях психотравмирующей ситуации.

Обсуждение. Полученные в результате исследования данные о причинах и предикторах психических нарушений в период пандемии у пациентов, впервые обратившихся за помощью к психиатру и ранее уже имевших психиатрический диагноз, свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие некоторого сходства, по большинству признаков группы достоверно различаются.

По нашим данным, в обеих группах преобладают пациенты молодого возраста, с высшим и средним специальным образованием, причем высокий уровень образования чаще встречается у пациентов, впервые обратившихся к психиатру на фоне пандемии. Возможно, такая разница обусловлена большей заинтересованностью людей с высшим образованием в том, что происходит в мире, большей ориентированностью и вовлеченностью в новостную повестку. Это подтверждается и данными литературы [15, 16].

В 1-й группе пациентов было значимо больше работающих на момент включения в исследование. Возможно, это объясняется двумя причинами: во-первых, перевод на дистанционную работу, экономические потрясения и изменение привычного рабочего уклада сами по себе являются предпосылками для ухудшения психического состояния [17–19]. Во-вторых, психически больные в целом хуже адаптированы в социальном плане, среди них меньше трудоустроенных, есть инвалиды по психическому заболеванию.

По данным литературы, одинокие люди хуже справляются с условиями пандемии и чаще обращаются к психиатрам [8]. В нашем исследовании также более половины пациентов обеих групп были одиночками, при этом во 2-й группе было больше разведенных, что свидетельствует о большей семейной дезадаптации пациентов с ранее диагностированными психическими расстройствами. Более половины пациентов в нашем исследовании не имели детей,

наличие которых считается фактором риска развития психических нарушений [20].

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии личностных особенностей на возникновение психических нарушений в период пандемии. По нашим данным, люди с психастеническими чертами более всего подвержены воздействию травмирующих событий в период эпидемии, в результате чего возникают невротические и аффективные расстройства [21–23]. Так, американские, китайские и итальянские исследователи указывают на преимущественно депрессивные и тревожные расстройства, вызванные пандемией [24–26]. В нашем исследовании у впервые обратившихся также отмечались преимущественно тревожные и депрессивные нарушения. Однако необходимо добавить, что тревожные, соматоформные и невротические симптомы чаще возникали психогенно, а депрессии и острые психотические состояния — в результате перенесенной коронавирусной инфекции.

При анализе течения уже диагностированных психических заболеваний на фоне пандемии было установлено, что лишь у незначительного числа пациентов появились новые симптомы, преимущественно невротического регистра и тревожного ряда. Большинство психических расстройств эндогенного происхождения обострились после коронавирусной инфекции. Многими авторами перенесенная инфекция COVID-19 также рассматривается как возможный предиктор или причина психических нарушений [27–29]. Британское исследование, в котором приняли участие 144 пациента с COVID-19, показало, что после перенесенной инфекции тревога возникает у 35%, а депрессивные симптомы — у 28% пациентов, при условии отсутствия ранее подобных симптомов [30]. В свою очередь, пациенты с уже имеющимися психическими заболеваниями также находятся в группе риска: могут обостряться симптомы обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении, тревожных и депрессивных расстройств [31].

Пациенты с имеющимся психиатрическим диагнозом прививались значительно реже впервые обратившихся и в меньшей степени реагировали на прививку. В результате исследования не было выявлено значимого улучшения психического состояния пациентов после прививки. По данным опросов и клинических наблюдений, пациенты с психическими заболеваниями проявляют большую нерешительность в отношении вакцинации [32]. Также в исследовании службы неотложной психиатрической помощи Коннектикута в феврале 2021 г. предлагалось вакцинироваться против COVID-19 подходящим пациентам. Из этих 96 пациентов только 39 (40,6%) были заинтересованы в получении вакцины, но вакцинироваться первой дозой решились лишь 23 пациента, среди которых только 21 человек в конечном итоге получил вторую дозу вакцины [33].

По результатам нашего исследования, на психическое состояние пациентов оказывают психогенное влияние определенные факторы, связанные с пандемией. Так, на впервые обратившихся к психиатру пациентов в большей степени действует информация в СМИ. Это объясняется также многими литературными источниками: «инфодемия» стала для большей части населения не меньшим провоцирующим ухудшение психического состояния фактором, чем сама пандемия [34]. В то же время люди с психическими заболеваниями более погружены в свои переживания и мало ори-

ентированы на новостную повестку [35], что в нашем случае проявляется в том, что лишь 38% больных указывали на влияние данного фактора.

Карантин и связанные с ним ограничительные меры также создавали стресс в основном для пациентов 1-й группы, что часто объясняется нестандартностью создавшейся ситуации для этого контингента [36]. Напротив, пациенты с психическими заболеваниями большую часть времени находятся дома, не ведут активную социальную жизнь, что делает условия карантина более привычными [37].

Экономические потрясения, вызванные эпидемией, оказали влияние почти в равной степени на обе группы пациентов. Все они связывают зависимость ухудшения психического состояния со снижением доходов, изменениями трат и условий труда, на что указывается и в других исследованиях [38].

Оценка отношения пациентов к состоянию здоровья родственников и принадлежности их к группам риска показала, что пациенты с имеющимися психическими заболеваниями чаще упоминали о страхе и переживаниях за родных и их здоровье в период эпидемии, что было связано со страхом собственного заражения или потерей опеки со стороны родных при условии развития у них заболевания.

Заключение. Таким образом, результаты исследования причин и предикторов психических нарушений в период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, различий их у впервые обратившихся и у пациентов с установленным ранее диагнозом психического расстройства показали разницу в их реагировании как на коронавирус, так и на стрессовые факторы, связанные с эпидемией, что необходимо учитывать при организации профилактических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avery J, Leboeuf J, Holding A, et al. Rewriting the script: How COVID-19 affected the relation between intrinsic aspirations and depressive symptoms. *Pers Individ Dif*. 2023 Jan;200:111869. doi: 10.1016/j.paid.2022.111869. Epub 2022 Aug 24.
2. Zhang X, Lewis S, Chen X, et al. Mental health professionals views and the impact of COVID-19 pandemic on implementing digital mental health in China: A nationwide survey study. *Internet Interv*. 2022 Sep 24;30:100576. doi: 10.1016/j.invent.2022.100576
3. Farcas A, Christl P, Fagen J, Iftene F. Possible predictors of Covid-19 vaccine hesitancy in the psychiatric population — A scoping review. *Psychiatry Res Commun*. 2022 Dec;2(4):100075. doi: 10.1016/j.psycom.2022.100075. Epub 2022 Sep 13.
4. Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):126-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130
5. Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):126-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130 (In Russ.).
6. Zhao Y, Qu D, Chen S, Chi X. Network analysis of internet addiction and depression among Chinese college students during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Comput Human Behav*. 2023 Jan;138:107424. doi: 10.1016/j.chb.2022.107424. Epub 2022 Aug 5.
7. Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:17-27. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.038. Epub 2020 May 19.
8. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 26;26:e924609. doi: 10.12659/MSM.924609
9. Rodriguez-Munoz A, Antino M, Ruiz-Zorrilla P, Sanz-Vergel A. Los Efectos Psicologicos de la Cuarentena por el COVID-19: Un estudio Longitudinal [Proyecto de Investigacion en Ejecucion]. Madrid: Universidad Complutense; 2020.
10. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020;87:40-8. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028
11. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:112954. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112954. Epub 2020 Apr 12. Erratum in: *Psychiatry Res*. 2021 May;299:113803.
12. Brooks SK, Webster RK, Smith LE. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8. Epub 2020 Feb 26.
13. Reynolds DL, Garay JR, Deamond SL, et al. Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. *Epidemiol Infect*. 2008 Jul;136(7):997-1007. doi: 10.1017/S0950268807009156. Epub 2007 Jul 30.
14. Меркин АГ, Акинфиева СС, Мартюшев-Поклад АВ и др. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112
15. Merkin AG, Akinfiyeva SS, Martyushev-Poklad AV, et al. Anxiety: phenomenology, epidemiology, and risk factors during the novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-107-112 (In Russ.).
16. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 2;17(9):3165. doi: 10.3390/ijerph17093165
17. Wang Y, Di Y, Ye J, Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China. *Psychol Health Med*. 2021 Jan;26(1):13-22. doi: 10.1080/13548506.2020.1746817. Epub 2020 Mar 30.
18. Li W, Yang Y, Liu ZH, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1732-8. doi: 10.7150/ijbs.45120
19. Finatti F, Pigato G, Pavan C, et al. Psychosis in Patients in COVID-19-Related Quarantine: A Case Series. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 May 14;22(3):20102640. doi: 10.4088/PCC.20102640

19. Pandi-Perumal SR, Vaccarino SR, Chattu VK, et al. 'Distant socializing,' not 'social distancing' as a public health strategy for COVID-19. *Pathog Glob Health*. 2021 Sep;115(6):357-64. doi: 10.1080/20477724.2021.1930713. Epub 2021 May 30.
20. Mamun MA, Al-Mamun F, Hosen I, et al. Prevalence and risk factors of sleep problems in Bangladesh during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Epidemiol*. 2022 Dec;2:100045. doi: 10.1016/j.sleepe.2022.100045. Epub 2022 Sep 30.
21. Дороженко ИЮ. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143 [Dorozhenko IYu. Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):137-143. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-137-143 (In Russ.)].
22. Tang W, Hu T, Hu B, et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:1-7. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.009. Epub 2020 May 13.
23. Cosic K, Popovic S, Sarlija M, Kesedzic I. Impact of Human Disasters and COVID-19 Pandemic on Mental Health: Potential of Digital Psychiatry. *Psychiatr Danub*. 2020 Spring;32(1):25-31. doi: 10.24869/psyd.2020.25
24. Asmundson GJG, Paluszek MM, Landry CA, et al. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *J Anxiety Disord*. 2020 Aug;74:102271. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102271. Epub 2020 Jul 7.
25. Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:100-6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.069. Epub 2020 Apr 27.
26. Spada MS, Biffi AM, Belotti L, et al. Psychological impact of COVID-19 after hospital discharge: A follow-up study on Italian recovered patients. *J Affect Disord*. 2022 Nov 15;317:84-90. doi: 10.1016/j.jad.2022.08.086. Epub 2022 Aug 24.
27. Головачева ВА, Табеева ГР, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129 (In Russ.)].
28. Azoulay E, Resche-Rigon M, Megarbane B, et al. Association of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome With Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Family Members After ICU Discharge. *JAMA*. 2022 Mar 15;327(11):1042-50. doi: 10.1001/jama.2022.2017
29. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027. Epub 2020 Apr 13.
30. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
31. Costa M, Pavlo A, Reis G, et al. COVID-19 Concerns Among Persons With Mental Illness. *Psychiatr Serv*. 2020 Nov 1;71(11):1188-90. doi: 10.1176/appi.ps.202000245. Epub 2020 Sep 3.
32. Ren X, Shen F, Gui Y, et al. The attitudes of psychiatric patients towards COVID-19 vaccination in China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2021 Sep 29;21(1):475. doi: 10.1186/s12888-021-03484-9
33. Mitchell L, Wilkosz M, Fuehrlein B. COVID-19 Vaccine Administration and Hesitation Among Psychiatric Emergency Services Patients. *Community Ment Health J*. 2022 Oct;58(7):1381-4. doi: 10.1007/s10597-022-00949-3. Epub 2022 Feb 12. Erratum in: *Community Ment Health J*. 2022 Apr 7.
34. Van Antwerpen N, Turnbull D, Searston RA. The role of anxiety in mediating the relationship between information consumption and COVID-19 protective behaviours. *Psychol Health Med*. 2022 Oct;27(9):2043-56. doi: 10.1080/13548506.2021.2008994. Epub 2021 Nov 22.
35. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
36. Jin Y, Sun T, Zheng P, An J. Mass quarantine and mental health during COVID-19: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:1335-46. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.067. Epub 2021 Sep 2.
37. Budimir S, Probst T, Pieh C. Coping strategies and mental health during COVID-19 lockdown. *J Ment Health*. 2021 Apr;30(2):156-63. doi: 10.1080/09638237.2021.1875412. Epub 2021 Jan 27.
38. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020 Jun 23;9:636. doi: 10.12688/f1000research.24457.1

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.08.2022/11.11.2022/14.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>
Высокова В.О. <https://orcid.org/0000-0002-4087-1025>
Ефремова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5394-264>
Лавриненко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9194-2965>

«Новая» роль амантадинов в течении COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственного сравнительного исследования

Залялова З.А.^{1,2,3,4}, Мунасипова С.Э.^{1,2,3}, Хасанова Д.М.^{2,3}, Ильина Г.Р.^{2,3}, Хаятова З.Г.⁴, Багданова Н.И.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан, Казань; ³ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Казань;

⁴ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420060, Казань, ул. Николая Ершова, 65; ^{3,4}Россия, 420039, Казань, ул. Исаева, 5

В качестве возможной конкурентной альтернативы средствам терапии COVID-19 для смягчения его последствий начали использовать амантадин. Имеются отдельные данные о том, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), получающих лечение амантадином и имеющих положительный результат теста на COVID-19, часто не развиваются клинические проявления COVID-19.

Цель исследования — сравнительный анализ клинического течения COVID-19 у пациентов с БП, которые принимали или не принимали амантадина сульфат.

Пациенты и методы. В проспективном сплошном исследовании участвовали 142 пациента с БП, которые обратились в Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в г. Казань в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Пациенты заполняли разработанную нами анкету-опросник.

Результаты и обсуждение. Из 142 лиц с БП COVID-19 переболели 77 (54,2%) пациентов, из которых у 52,0% наблюдалось легкое течение, у 39,0% — среднее, у 2,6% — тяжелое, у 6,5% не установлена тяжесть течения. Ухудшение состояния после перенесенной инфекции COVID-19 отмечали 36% пациентов: появление или усиление моторных флуктуаций (41%), усиление тремора, скованности или замедленности (31%), появление «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (13%), появление или усиление дискинезий (21%), галлюцинаций (3,5%). Пациенты, принимающие амантадина сульфат, значительно дольше болели БП (11,5±5,62 года против 5,12±3,24 года) и имели более выраженную (III–IV) стадию заболевания. У этих пациентов чаще наблюдалось легкое течение COVID-19 (в 60,87% случаев), в отличие от пациентов, не получающих амантадина сульфат (только в 48,15% случаев). Не найдено зависимости тяжести течения COVID-19 от приема леводопы.

Заключение. Результаты исследования показали, что пациенты с БП, принимающие амантадина сульфат, чаще имеют легкое течение COVID-19.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; амантадина сульфат; леводопы; α-синуклеин; пневмония.

Контакты: Зулейха Абдуллаязовна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова ЗА, Мунасипова СЭ, Хасанова ДМ и др. «Новая» роль амантадинов в течении COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственного сравнительного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):40–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-40-48

A “new” role of amantadines in COVID-19 in patients with Parkinson’s disease: results of own comparative study

Zalyalova Z.A.^{1,2,3,4}, Munasipova S.E.^{1,2,3}, Khasanova D.M.^{2,3}, Ilyina G.R.^{2,3}, Khayatova Z.G.⁴, Bagdanova N.I.^{2,3}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Therapy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

³Hospital for War Veterans, Kazan; ⁴Clinical Hospital “Railway Medicine”, Kazan

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²65, Nikolay Ershov St., Kazan 420060, Russia; ^{3,4}5, Isaev St., Kazan 420039, Russia

Amantadine has begun to be used as a possible alternative in COVID-19 therapy to mitigate its effects. There is anecdotal evidence that patients with Parkinson’s disease (PD) treated with amantadine and who test positive for COVID-19 often do not develop clinical manifestations of COVID-19.

Objective: to compare the clinical course of COVID-19 in patients with PD who took or did not take amantadine sulfate.

Patients and methods. A prospective continuous study included 142 patients with PD who were treated in Republican Clinical Diagnostic Center for Extraparallel Pathology and Botulinum Therapy in Kazan from October 2021 to January 2022. Patients filled out a proprietary internally developed questionnaire.

Results and discussion. Out of 142 individuals with PD COVID-19 occurred in 77 (54.2%), of which 52.0% had a mild course, 39.0% had a moderate course, 2.6% had a severe course, and in 6.5% the severity of the disease has not been established. Deterioration after COVID-19 infection was noted by 36% of patients: the appearance or increase in motor fluctuations (41%), increased tremor, stiffness or slowness (31%), the appearance of "exhaustion" of the effect of a single dose of levodopa (13%), the appearance or increased dyskinesia (21%), hallucinations (3.5%). Patients taking amantadine sulfate had PD much longer (11.5 ± 5.62 years versus 5.12 ± 3.24 years) and had a more pronounced (III–IV) stage of the disease. These patients were more likely to experience mild COVID-19 (in 60.87% of cases), in contrast to patients not receiving amantadine sulfate (only in 48.15% of cases). There was no correlation between the severity of COVID-19 and levodopa intake.

Conclusion. The results of the study showed that patients with PD taking amantadine sulfate are more likely to have a mild course of COVID-19.

Keywords: Parkinson's disease; COVID-19; new coronavirus infection; amantadine sulfate; levodopa; α -synuclein; pneumonia.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova ZA, Munasipova SE, Khasanova DM, et al. A "new" role of amantadines in COVID-19 in patients with Parkinson's disease: results of own comparative study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):40–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-40-48

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила, что «новое общественное заболевание», вызванное коронавирусом и получившее название COVID-19, достигло «размеров» пандемии, смертность увеличивалась с каждым днем [1]. Для уменьшения клинических проявлений, вызванных вирусом, использовали несколько препаратов, таких как гидроксиклорохин [2], ивермектин [3], дексаметазон [4], ремдесивир [5]. Ремдесивир и дексаметазон были одобрены для лечения пациентов с тяжелыми симптомами, вызванными данным вирусом [6].

В качестве возможной конкурентной альтернативы этим препаратам для смягчения последствий COVID-19 начали использовать амантадин. Исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), получающих лечение амантадином и имеющих положительный результат теста на коронавирус, не было клинических проявлений болезни [7]. Механизм действия амантадина заключается в том, что, будучи липофильной молекулой, он может проникать через мембрану лизосомы, действуя как подщелачивающий агент [8], который предотвращает высвобождение вирусной РНК в клетку.

В 1976 г. амантадин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для симптоматического и/или профилактического лечения гриппа А у взрослых. Это был один из изученных *in vitro* препаратов, который показал свой терапевтический потенциал во время эпидемии SARS — тяжелого острого респираторного синдрома — в 2002 г. [9, 10].

В России амантадины представлены в виде амантадина сульфата (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорида (мидантан). ПК-Мерц — единственный противопаркинсонический препарат, представленный как в таблетированной (100 мг в 1 таблетке), так и в инфузионной форме (раствор, содержащий 200 мг действующего вещества) [11].

Амантадин можно считать препаратом, который может помочь уменьшить симптомы и смягчить последствия, вызванные коронавирусом, в частности, у пациентов с БП с высоким риском летальности. Есть мнение, что, проникая в центральную нервную систему, SARS-CoV-2 может не только вызывать неврологические симптомы, такие как гипотимия, апатия, гипосмия, дизгевзия и угнетение кардиореспираторного центра, но и усугубить течение уже существ-

ующего неврологического заболевания. Ряд исследователей считают, что БП сама по себе может быть фактором риска развития COVID-19, в пользу этого свидетельствуют факты повышенных рисков развития дыхательной недостаточности и пневмонии у пациентов с БП без COVID-19 [12]. Некоторые исследователи обращают внимание на то, что повышенный уровень стресса может привести к манифестации скрытого акинетико-ригидного синдрома, происходящего, возможно, за счет истощения компенсаторных механизмов [13, 14]. Среди факторов риска развития COVID-19 во всех популяциях хорошо описаны ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Эти заболевания чаще встречаются у пациентов с БП и COVID-19, чем у относительно здоровых добровольцев с COVID-19 [15].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого было сравнение клинического течения COVID-19 у пациентов с БП, принимающих и не принимающих амантадина сульфат, путем ретроспективного интервьюирования.

Пациенты и методы. В проспективном сплошном исследовании участвовали 142 человека (средний возраст — $67,1 \pm 8,21$ года) с БП, которые обратились в Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в г. Казань (далее — Центр) в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Пациентам было предложено заполнить разработанную нами анкету-опросник (табл. 1).

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения MS Excel 2022. В качестве основных средств описательной статистики использовались среднее значение, стандартная ошибка среднего, процентное соотношение качественных данных; для сравнительного анализа для количественных величин с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента с оценкой статистической значимости, в остальных случаях — критерий хи-квадрат (χ^2) с составлением четырехпольных или многопольных таблиц; графический анализ также был произведен с помощью MS Excel 2022.

Результаты. Среди пациентов с БП было 85 женщин (59,9%; средний возраст — $65,8 \pm 9,6$ года) и 57 мужчин (40,1%; средний возраст — $67,8 \pm 7,1$ года). У 7 (4,9%) пациентов регистрировали I стадию, у 25 (17,6%) — II стадию, у 62 (43,7%) — III стадию, у 36 (25,4%) — IV стадию и у 12

Таблица 1. Анкета-опросник о COVID-19 у пациентов с БП
Table 1. Questionnaire on COVID-19 in patients with PD

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
Пол	• Ж • М	Подтверждение диагноза – ПЦР	• Да • Нет
Возраст, годы (укажите)	_____	Подтверждение диагноза – повышение титра антител (IgM)	• Да • Нет
Сколько лет Вы болеете болезнью Паркинсона (укажите)	_____	Были ли Вы госпитализированы?	• Да • Нет
Сопутствующие заболевания (отметьте нужное)	• Диабет • Ишемическая болезнь сердца • Гипертоническая болезнь • Хроническая обструктивная болезнь легких • Бронхиальная астма • Мерцательная аритмия • Ревматоидный артрит • Склеродермия • Системная красная волчанка • Аутоиммунный тиреоидит • Другое	Количество дней стационарного лечения (указать)	_____
Какие препараты принимаете, разовая доза, кратность приема в течение дня, длительность приема	• Амантадина сульфат • Мемантин • Препараты леводопы • Другие	Симптомы коронавирусной инфекции во время заболевания (выбрать)	• Повышение температуры тела • Повышение температуры тела >38 °С • Кашель • Одышка • Ощущение заложенности в грудной клетке • Снижение обоняния и вкуса • Мышечная слабость • Боль в мышцах • Утомляемость • Другое
Ставился ли Вам диагноз пневмонии?	• Да • Нет	Степень тяжести перенесенного COVID-19 (выбрать)	• Легкое течение • Среднетяжелое течение • Тяжелое течение • Крайне тяжелое течение
Примерный объем выявленных изменений легких (выбрать)	• КТ-1 – минимальный (<25%) • КТ-2 – средний (25–50%) • КТ-3 – значительный (50–75%) • КТ-4 – субтотальный	Проводимая терапия	• Глюкокортикоиды • ГИБП (Актемра, Арглегия) • Антикоагулянты: – эноксапарин – апиксабан – ривароксабан – дабигатран этексилат
Проводилась ли ИВЛ?	• Да • Нет	Ухудшилось ли Ваше состояние по болезни Паркинсона по следующим критериям:	• Появились моторные флуктуации (периоды «выключения») • Усилились моторные флуктуации • Феномен «истощения» эффекта однократной дозы леводопы • Лекарственные дискинезии
Вы болели COVID-19?	• Да • Нет		
Время появления симптомов коронавирусной инфекции (дата)	_____		
Дата установления диагноза COVID-19	_____		

(8,5%) – V стадию БП. Медианной стадией данной когорты пациентов была III стадия. Средний стаж болезни составил $7,29 \pm 5,17$ года (разброс от 1 года до 25 лет); средняя доза леводопы, которую принимали 113 (79,6%) пациентов, составила $579,43 \pm 322,8$ мг (разброс от 200 до 3000 мг). Пациенты также принимали амантадина сульфат – 48 человек (33,8%), мемантин – 12 (8,5%), прамипексол – 45 (31,7%) и другие противопаркинсонические препараты (ропинирол, пирибе-дил) – 50 (35,2%).

Всего клинически манифестной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) переболели 77 (54,23%) пациентов, из которых у 47 (61,0%) была вирусная пневмония. В стационар были госпитализированы 25 человек (17,6% от числа всех пациентов, 32,5% из всех, кто болел клинически). Обобщенные данные о тяжести течения COVID-19

у этих пациентов представлены в табл. 2. Из этой когорты были привиты 47 (33,1%) пациентов, не привиты – 94 (66,2%).

Субъективное ухудшение симптомов БП после перенесенного COVID-19 отмечали 29 из 77 пациентов (36,4%). Пациенты отмечали появление или усиление моторных флуктуаций ($n=12$; 41,4%), усиление тремора, скованности или замедленности ($n=9$; 31,0%), появление «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы ($n=3$; 13,8%), появление или усиление дискинезий ($n=7$; 20,7%), галлюцинаций ($n=1$; 3,5%). У некоторых пациентов встречалось несколько симптомов ухудшения течения БП.

Гендерный анализ показал, что частота заболеваемости COVID-19 не различалась у мужчин и женщин и составила 54,1% ($n=46$) и 54,4% ($n=31$) соответственно.

Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встречаемости различных симптомов ухудшения состояния: мужчины значительно чаще жаловались на появление или усиление скованности и/или тремора ($\chi^2=62,74$, критическое значение для $p=0,05$ — 3,841), а женщины — на появление или усиление моторных флуктуаций ($\chi^2=61,37$, критическое значение для $p=0,05$ — 3,841). В остальном данные группы были сопоставимы.

Все пациенты были разделены на две группы согласно приему амантадина сульфата: 1-я группа ($n=48$) — пациенты, принимающие препарат; 2-я группа ($n=94$) — пациенты, не принимающие амантадина сульфат. Клинические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 3.

Пациенты данных групп имеют статистически значимую разницу в стаже заболевания: пациенты 1-й группы (принимающие амантадина сульфат) значительно дольше болеют БП — $11,5 \pm 5,6$ года, в то время как пациенты 2-й группы (не принимающие амантадина сульфат) — $5,12 \pm 3,24$ года ($t=0,000$; $p=0,05$). Медианные стадии пациентов из 1-й и 2-й групп также различаются (III и IV стадия соответственно). Учитывая данное обстоятельство, можно ожидать более тяжелого течения COVID-19 у пациентов 1-й группы. Однако легкое течение COVID-19 чаще наблюдается у пациентов 1-й группы (в 60,87% случаев), в отличие от пациентов 2-й группы (только в 48,15% случаев; $\chi^2=187,27$; критическое значение для $p=0,05$ — 3,841). При этом статистически значимых различий в распределении степени поражений легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) выявить у пациентов данных групп не удалось (рис. 1).

Количество пациентов, которые отмечали ухудшение состояния после перенесенного COVID-19, было сопоставимым в обеих группах, однако профиль данных ухудшений разительно отличался: пациенты 1-й группы чаще отмечали появление или усиление моторных флуктуаций (85,71%)

или лекарственных дискинезий (28,57%), а пациенты 2-й группы — усиление тремора и/или скованности (42,86%), «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (19,05%; рис. 2).

Пациенты с БП, принимающие препараты леводопы ($n=114$), имели более длительный срок заболевания ($8,2 \pm 5,2$ года), чем пациенты с БП без приема препаратов леводопы ($n=28$; $3,6 \pm 3,0$ года; $p<0,05$). Амантадины использовали 38,6% пациентов с БП, принимающих леводопу, и лишь 14,3% пациентов с БП без приема леводопы. Анализ зависимости тяжести течения COVID-19 от приема леводопы показал, что такой зависимости нет ($\chi^2=1,509$; критическое значение для $p=0,05$ — 5,911).

Анализ тяжести течения COVID-19 в зависимости от тяжести БП представлен в табл. 4.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп пациентов, принимающих (1-я группа) и не принимающих (2-я группа) амантадина сульфат

Table 3. Comparative characteristics of two groups of patients, taking (group 1) and not taking (group 2) amantadine sulfate

Характеристика	1-я группа ($n=48$)	2-я группа ($n=94$)
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	67,39 $\pm$ 8,96	67,54 $\pm$ 9,71
Стаж болезни, годы, $M \pm \sigma$	11,5 $\pm$ 5,62	5,12 $\pm$ 3,24*
Прием препаратов: леводопы, n (%)	44 (91,67)	69 (73,4)
доза, мг, $M \pm \sigma$	721,59 $\pm$ 432,46	488,77 $\pm$ 178,72*
амантадина сульфат, n (%)	48 (100)	0
доза, мг, $M \pm \sigma$	325 $\pm$ 52,59	—
другие препараты, n (%)	37 (77,1)	93 (98,93)
Болели COVID-19, n (%)	23 (47,92)	54 (57,45)
Пневмония, n (% от числа заболевших)	15 (65,22)	32 (59,26)
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	7 (14,58)	18 (33,33)**
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	14 (60,87)	26 (48,15)**
средняя	6 (26,09)	24 (44,44)
тяжелая	1 (4,35)	1 (1,85)
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	7 (30,43)	21 (38,89)
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	6 (85,71)	6 (28,57)**
тремор или скованность	1 (14,29)	9 (42,86)**
дискинезии	2 (28,57)	4 (19,05)
галлюцинации	0	1 (4,76)
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	0	4 (19,05)**

Примечание. М — среднее значение показателя; σ — стандартное отклонение; n — число пациентов; * — различие значимо (согласно критерию Стьюдента); ** — различие статистически значимо (согласно критерию χ^2).

Таблица 2. Обобщенные данные о тяжести течения COVID-19 у всех пациентов с БП, наблюдавшихся в Центре в период с октября 2021 г. по январь 2022 г.

Table 2. Summarized data on the severity of the COVID-19 course in all patients with PD observed at the Center from October 2021 to January 2022

Показатель	Значение
Всего обследовано, n (%)	142 (100)
Болели COVID-19, n (%)*	77 (54,23)
Течение заболевания, n (%)**:	
легкое	40 (51,95)
среднетяжелое	30 (38,96)
тяжелое	2 (2,60)
не установлено	5 (6,49)

Примечание. * — процент от числа всех обследованных; ** — процент от числа болевших COVID-19.

Из представленных выше результатов видно, что почти половина пациентов с тяжелыми стадиями БП принимают амантадины, в отличие от пациентов с легкой тяжестью БП. Статистически значимых различий в частоте заболевания COVID-19, а также в частоте развития пневмоний среди пациентов двух групп обнаружено не было. При этом частота госпитализаций у пациентов с тяжелыми стадиями БП была в 2 раза ниже, чем у пациентов с легкими стадиями.

Сравнение клинических характеристик пациентов с БП с зависимости от заболеваемости COVID-19 не показало существенных различий (табл. 5).

Обсуждение. В настоящее время появляется все больше свидетельств ассоциации COVID-19 у пожилых, ослабленных пациентов с несколькими коморбидными заболеваниями [15, 16]. В связи с этим пациенты с БП могут относиться к группе повышенного риска, с более тяжелым течением COVID-19 и возникающими осложнениями в виде

пневмонии и дыхательной недостаточности [17]. Кроме того, антиковидные меры, такие как самоизоляция и карантин, усиливают депрессию и тревогу, ограничивают пациентов в занятиях лечебной физкультурой [18].

Существует и противоположное мнение: БП может являться фактором снижения риска развития COVID-19, что связано как с особенностями патогенеза заболевания, так и с используемыми противопаркинсоническими препаратами [19]. Основной морфологический субстрат нейродегенерации при БП — α -синуклеин — может иметь защитные свойства, предотвращая инвазию вируса SARS-CoV-2, он также способен ограничивать репликацию вируса в головном мозге [20]. Участие данного белка в рекрутировании иммунных клеток и защите от провоспалительных реакций показано в ряде исследований роли физиологического α -синуклеина при вирусных инфекциях желудочно-кишечного тракта [21]. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что мыши с выключенным геном α -синуклеина имеют дефицит иммунных В- и Т-клеток [22]. Учитывая это, было выдвинуто предположение, что избыточная экспрессия α -синуклеина при БП может предотвращать инвазию вируса SARS-CoV-2 в ЦНС [23]. Однако предположение о том, что роль физиологического α -синуклеина будет усилена у пациентов с БП, имеющих избыток агрегированного синуклеина, требует изучения [24]. Некоторые исследования показали, что в патогенез COVID-19 вовлечен дофамин. В зависимости от активации или ослабления того или иного подтипа дофаминовых рецепторов (D-рецепторов) этот нейромедиатор может способствовать или препятствовать нейроинвазии. N.B. Vone и соавт. [25] показали, что применение фенолдопа (агониста D-рецепторов подтипа 1) *in vivo* снижало тяжесть лекарственно-индуцированного острого повреждения легких, включая развитие отека легких и выработку воспалительных цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что дофамин связан с активацией протеинкиназы, обеспечивающей существенное противовоспалительное действие и снижающей тяжесть острого респираторного синдрома.

Субъективное ухудшение состояния после перенесенного COVID-19 отметили 36% пациентов с БП в виде появления или усиления моторных флуктуаций (41%), усиления тремора, скованности или замедленности (31%), появления «истощения» эффекта действия однократной дозы леводопы (13%), появления или усиления дискинезий (21%), галлюцинаций (3,5%). Как известно, инфекции являются частой причиной обострения симптомов паркинсонизма [26]. Механизм этого триггера остается неясным, хотя нарушенный метаболизм церебрального дофамина, фармакодинамические изменения и прямое участие эндотоксинов обычно вовлекаются в этот процесс [27]. Ухудшение моторики обычно обратимо, но может сохраняться некоторое время после периода системного воспаления [28].

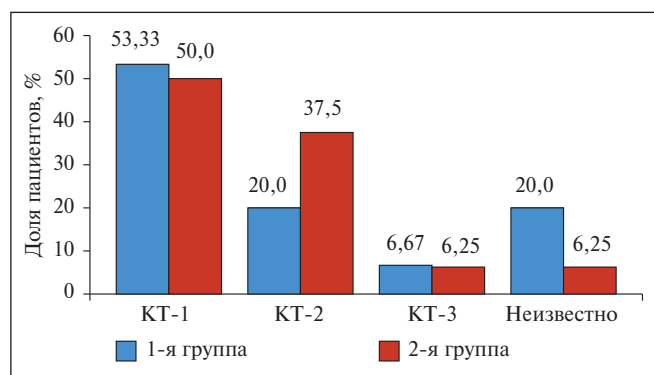


Рис. 1. Распределение КТ-признаков пневмонии у пациентов, принимающих (1-я группа; n=15) и не принимающих (2-я группа; n=32) амантадина сульфат
Fig. 1. Distribution of CT signs of pneumonia in patients taking (Group 1; n=15) and not taking (Group 2; n=32) amantadine sulfate

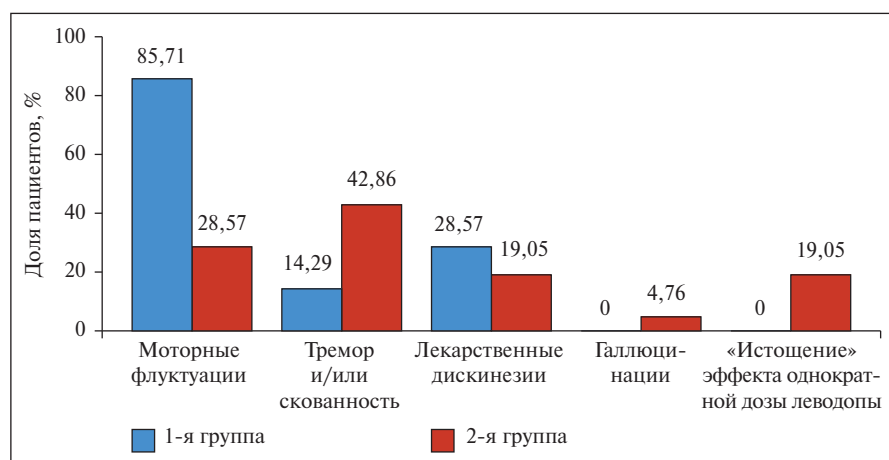


Рис. 2. Профиль отмечаемых симптомов ухудшения БП у пациентов, принимающих (1-я группа; n=7) и не принимающих (2-я группа; n=21) амантадина сульфат
Fig. 2. Profile of observed symptoms of PD worsening in patients taking (Group 1; n=7) and not taking (Group 2; n=21) amantadine sulfate

Тяжелая инфекция, такая как COVID-19, оказывает прямое пагубное влияние на моторные симптомы БП. Одно из исследований показало, что симптомы БП ухудшились у всех восьми пациентов с инфекцией COVID-19 либо остро, либо в ранний период после инфицирования [29]. Кроме того, косвенные причины, такие как последствия стресса, тревоги и социальной изоляции, также могут оказывать негативное влияние на симптомы паркинсонизма, приводя к вторичному ухудшению двигательных симптомов, таких как тремор, застывание походки или дискинезии, и даже к снижению эффективности дофаминергических препаратов [30–32].

Исследование случай-контроль, включавшее 12 пациентов с БП с COVID-19, а также COVID-отрицательный контроль (36 пациентов с БП, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности заболевания), обнаружило ухудшение двигательной активности, реагирующей на леводопу, увеличение периода «выключения» в течение дня в группе пациентов с COVID-19. У половины COVID-по-

зитивных пациентов наблюдались диарея, ухудшение моторики и увеличение времени периодов «выключения» в течение дня. Активность пациентов в повседневной жизни была прежней. Таким образом, изменение фармакодинамики дофаминергических препаратов на фоне диспепсических расстройств у пациентов может объяснить увеличение моторных флуктуаций [33]. В трети случаев при ухудшении симптомов БП при COVID-19 требуется коррекция медикаментозного лечения. О потребности в медикаментозной коррекции в $1/3-1/2$ случаев сообщалось и в других исследованиях и источниках, публикуемых Международным обществом двигательных расстройств и болезни Паркинсона (International Parkinson and Movement Disorder Society) [33].

Телефонный опрос 568 испанских пациентов с БП обнаружил, что 65,7% пациентов сообщили об ухудшении у них симптомов во время пандемии [34]. Однако статус

Таблица 4. Сравнительная характеристика течения COVID-19 при легкой (I–II) и тяжелой (III–V) стадиях БП

Table 4. Comparative characteristics of the COVID-19 course in patients with mild (I–II) and severe (III–V) stages of PD

Группа	I–II стадия БП (n=32)	III–V стадия БП (n=110)
Средний возраст, годы, М±σ	70,44±17,26	67,87±9,61
Стаж болезни, годы, М±σ	2,89±1,75	8,53±5,14*
Прием препаратов:		
амантадина сульфат, n (%), доза, мг, М±σ	2 (6,25) 300	47 (42,73) 325,53±53,03
леводопы, n (%), доза, мг, М±σ	13 (40,63) 394,23±81,75	99 (90,00) 603,5±334,64
другие препараты, n (%)	16 (50,00)	60 (54,55)
Болели COVID-19, n (%)	19 (59,38)	58 (52,73)
Пневмония, n (% от числа заболевших)	12 (63,16)	35 (60,34)
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	10 (52,63)	15 (25,86)**
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	7 (21,88)	33 (56,90)
средняя	12 (37,5)	18 (31,03)
тяжелая	0	2 (3,45)
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	8 (42,11)	21 (36,21)
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	3 (37,5)	8 (38,10)
тремор или скованность	4 (50,00)	6 (28,57)
дискинезии	0	7 (33,33)
галлюцинации	0	1 (4,76)
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	1 (12,5)	3 (14,29)

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов, переболевших (1-я группа) и не болевших (2-я группа) COVID-19

Table 5. Comparative characteristics of patients who recovered from COVID-19 (Group 1) and those who did not get sick (Group 2)

Группа	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=65)
Средний возраст, годы, М±σ	67,94±13,96	69,64±9,91
Стаж болезни, годы, М±σ	6,37±4,45	8,4±5,76
Прием препаратов:		
амантадина сульфат, n (%)	23 (29,87)	25 (38,46)
доза, мг, М±σ	313±54,13	336,00±48,99
леводопы, n (%)	57 (74,03)	57 (86,69)
доза, мг, М±σ	549,12±201,72	610,09±407,21
другие препараты, n (%)	42 (54,54)	34 (52,3)
Болели COVID-19, n (%)	77 (100,00)	0
Пневмония, n (% от числа заболевших)	47 (61,03)	0
Госпитализации, n (% от числа заболевших)	25 (32,47)	0
Степень тяжести COVID-19, n (%):		
легкая	40 (51,95)	НП
средняя	30 (38,96)	НП
тяжелая	2 (2,60)	НП
Ухудшение состояния, n (% от числа заболевших)	29 (37,66)	0
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от числа тех, кто отметил ухудшение состояния):		
моторные флуктуации	11 (34,38)	НП
тремор или скованность	11 (34,38)	НП
дискинезии	6 (18,75)	НП
галлюцинации	1 (3,13)	НП
«истощение» эффекта однократной дозы леводопы	3 (9,38)	НП

Примечание. НП – не применимо.

COVID-19 был подтвержден только по отчетам пациентов, и лишь 15 пациентов сообщили положительных результатах исследования на COVID-19. Пациенты в группе с отрицательным результатом исследования на COVID-19 чаще испытывали двигательные флуктуации (61% против 35,7%; $p=0,052$) и галлюцинации (23,4% против 0%; $p=0,025$) с тенденцией к преобладанию деменции и поведенческих расстройств.

В другом исследовании изучались запросы и корреспонденция от пациентов с БП в Риме во время пандемии [35]. Большинство запросов (46%) касались запланированной деятельности (посещение клиники, выписка рецептов и т. д.). Исследователи также обнаружили, что 28% пациентов сообщили об остром клиническом ухудшении. Хотя ни один из опрошенных не пострадал от COVID-19, 50% из них сообщили об ухудшении двигательных симптомов (требующих усиления дофаминергической терапии в $1/3$ случаев), но 25% сообщили о повышенной тревожности, что прослеживалось и в других публикациях (в Иране, Египте, Индии) [36–39]. Это сочетание тревоги, стресса, изоляции и малоподвижного образа жизни является особенно вредным для пациентов с БП [12, 40]. Точный механизм связанного с SARS-CoV-2 ухудшения симптомов паркинсонизма пока остается неясным, и предложенные варианты нейродегенерации остаются гипотетическими.

В настоящее время встречаются попытки исследования течения и изучения прогнозов COVID-19 у пациентов в зависимости от пола, возраста. По данным многих исследований, пожилой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний ассоциировались с более выраженной тяжестью и высокой смертностью у пациентов как с COVID-19, так и с атипичной пневмонией. По данным одного проведенного ретроспективного исследования госпитализаций пациентов с COVID-19 было выявлено, что возраст заболевших мужчин и женщин был сопоставим, среди них отмечалась одинаковая распространенность SARS-CoV-2, но мужчины с COVID-19 больше подвержены риску тяжелых исходов и смерти (в 2,4 раза чаще) независимо от возраста [41].

Гендерный анализ нашего исследования также показал, что частота заболеваемости и возраст, в котором пациенты перенесли COVID-19, не различались у мужчин и женщин. Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встречаемости различных симптомов ухудшения состояния: мужчины значительно чаще жаловались на появление и/или усиление скованности, а женщины — на появление и/или усиление моторных флуктуаций. Летальные исходы среди наших респондентов зарегистрированы не были ввиду опроса лишь обратившихся пациентов в период набора в исследование.

Сравнение наблюдаемых нами пациентов в зависимости от приема амантадина сульфата показало, что принимающие препарат пациенты дольше болели БП и у них можно было ожидать более тяжелого течения COVID-19, однако, напротив, у них отмечена более высокая частота легкого течения заболевания, что указывает на протективный характер амантадина сульфата в отношении течения COVID-19 у пациентов с БП. Прием леводопы, в отличие от приема амантадина сульфата, не оказывал протективного действия. Частота госпитализаций у пациентов с тяжелыми стадиями БП (III–V), принимающих амантадина сульфат, была

в 2 раза ниже, чем у пациентов с начальными стадиями БП (I–II), не принимающих амантадина сульфат.

В наше исследование включено 142 пациента с БА, что отличает его от ранее опубликованных единичных наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина в отношении COVID-19 [42]. В исследование, проведенное K. Rejdak и P. Grieb [7], включены 22 пациента (10 — с рассеянным склерозом, 5 — с БП, 7 — с когнитивными нарушениями), которые получали препараты в стабильной дозе не менее 3 мес. У всех был выявлен положительный тест на COVID-19 после контакта с заболевшими, но клиническая картина заболевания не развилась ни у одного пациента. A. Cortes Borra [43] представил описание наблюдения 75-летней женщины, страдающей БП на протяжении 16 лет, получавшей препараты леводопы, прамипексол, а также амантадин. В анамнезе у нее был рак желудка, по поводу чего она была прооперирована и получала курсы химиотерапии. Муж пациентки, у которого был диагностирован COVID-19, скончался на фоне двусторонней пневмонии. Несмотря на непосредственный контакт с заболевшим мужем в течение 2 нед, у пациентки тест на COVID-19 был отрицательным в течение 45 дней наблюдения и симптомы заболевания не развились. G. Aranda-Abreu и соавт. [44] опубликовали клинический случай терапевтического применения амантадина сульфата у 57-летнего пациента с сахарным диабетом и клинически манифестным COVID-19 и профилактического применения амантадина сульфата у серопозитивных в отношении вируса SARS-CoV-2 его членов семьи (жена и дочь). Препарат применялся у всех описываемых пациентов в дозе 100 мг 2 раза в день. У членов семьи, бывших в контакте, не развились симптомы COVID-19, а пациент к 6-му дню терапии отказался от маски с кислородом и был выписан на 14-й день. Подобные наблюдения позволили ряду авторов рекомендовать для профилактики COVID-19 амантадины в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней после контакта с заболевшим или получения положительного анализа на COVID-19 [44]. Безусловно, для подтверждения защитного эффекта амантинов требуются дальнейшие клинические исследования.

Заключение. Неопределенность, вызванная пандемией COVID-19, затронула все области медицины. Пациенты с БП представляют особо уязвимую группу как прямого, так и косвенного воздействия SARS-CoV-2. Скорость, с которой COVID-19 распространился по земному шару, затруднила организацию больших хорошо спроектированных исследований. В результате те или иные доказательства и предположения разбросаны диффузно среди относительно небольшого числа проведенных исследований, и многие вопросы остаются без ответа. Таким образом, нет четких данных, указывающих на высокий риск заражения и большую тяжесть течения COVID-19 при БП. Напротив, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о возможной модифицирующей роли α -синуклеина и противопаркинсонических средств, в частности амантадина сульфата, который, по данным ряда опубликованных исследований, как оказывает превентивное действие в отношении контактных лиц, так и снижает риск тяжелого течения COVID-19 у заболевших. Безусловно, для подтверждения данных фактов и поиска ответов на многие из вышеперечисленных вопросов требуются дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8.
3. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 May 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w
4. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020 Jun;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5
5. Choi SW, Shin JS, Park SJ, et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020 Dec;184:104955. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104955. Epub 2020 Oct 19.
6. Kim A, Gandhi R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adults. UpToDate. 2020.
7. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.102163. Epub 2020 Apr 30.
8. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jun;55(6):106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004. Epub 2020 Apr 30.
9. Abreu GEA, Aguilar MEH, Covarrubias DH, et al. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Jul;140:109755. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109755. Epub 2020 Apr 25.
10. McKimm-Breschkin JL, Fry AM. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res.* 2016 May;129:21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.012. Epub 2016 Feb 9.
11. Катунина ЕА. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 [Katunina EA. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. New opportunities in the context of COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(4):101-6. doi: 10.17116/jnevro2021121041101 (In Russ.)].
12. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351-4. doi: 10.3233/JPD-202038
13. Djamshidian A, Lees AJ. Can stress trigger Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):878-81. doi: 10.1136/jnnp-2013-305911. Epub 2013 Nov 20.
14. Snyder AM, Stricker EM, Zigmond MJ. Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985 Nov;18(5):544-51. doi: 10.1002/ana.410180506
15. Залылова ЗА, Хасанова ДМ. Риск развития и течение COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(9):152-6. doi: 10.17116/jnevro2021121091152 [Zalyalova ZA, Khasanova DM. Risk and course of COVID-19 in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(9):152-6. doi: 10.17116/jnevro2021121091152 (In Russ.)].
16. Meng L, Qiu H, Wan L, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1317-32. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296
17. Bhidayasiri R, Virameteekul S, Kim JM, et al. COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson's Disease Patient Care. *J Mov Disord.* 2020 May;13(2):105-14. doi: 10.14802/jmd.20042. Epub 2020 Apr 30.
18. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020 Jun;35(6):905-8. doi: 10.1002/mds.28104. Epub 2020 May 28.
19. Ямщикова НГ, Ставровская АВ, Иллариошкин СН. Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний. *Асимметрия.* 2018;12(4):631-8. [Yamshikova NG, Stavrovskaya AV, Illarioshkin SN. Some aspects of neurodegenerative diseases. *Asimetriya.* 2018;12(4):631-8 (In Russ.)].
20. Massey AR, Beckham JD. Alpha-synuclein, a novel viral restriction factor hiding in plain sight. *DNA Cell Biol.* 2016;35(11):643-5. doi: 10.1089/dna.2016.3488
21. Labrie V, Brundin P. Alpha-synuclein to the rescue: Immune cell recruitment by alpha-synuclein during gastrointestinal infection. *J Innate Immun.* 2017;9(5):437-40. doi: 10.1159/000479653. Epub 2017 Sep 2.
22. Xiao W, Shameli A, Harding CV, et al. Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by α -synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology.* 2014;219:836-44. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.014
23. AitWahmane S, Achbani A, Ouhaz Z, et al. The Possible Protective Role of α -Synuclein against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections in Patients With Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1293-4. doi: 10.1002/mds.28185. Epub 2020 Jul 16.
24. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431-44. doi: 10.3233/JPD-202320
25. Bone NB, Liu Z, Pittet J-F, et al. Frontline Science: D1 dopaminergic receptor signaling activates the AMPK-bioenergetic pathway in macrophages and alveolar epithelial cells and reduces endotoxin-induced ALI. *J Leukoc Biol.* 2021 Feb;101(2):357-65. doi: 10.1189/jlb.3HI0216-068RR. Epub 2016 Oct 12.
26. Zheng KS, Dorfman BJ, Christos PJ, et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist.* 2012 May;18(3):120-4. doi: 10.1097/NRL.0b013e318251e6f2
27. Brugger F, Erro R, Balint B, et al. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinsons Dis.* 2015 Aug 27;1:15014. doi: 10.1038/nnpjarkd.2015.14
28. Umemura A, Oeda T, Tomita S, et al. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 2;9(6):e94944. doi: 10.1371/journal.pone.0094944
29. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, et al. COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Nov;80:7-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.008. Epub 2020 Sep 6.
30. Zach H, Dirks MF, Pasman JW, et al. Cognitive Stress Reduces the Effect of Levodopa on Parkinson's Resting Tremor. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Mar;23(3):209-15. doi: 10.1111/cns.12670. Epub 2017 Jan 10.
31. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients. *Mov Disord.* 2007;22:953-6. doi: 10.1002/mds.21458
32. Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain.* 2018;141(4):1145-60. doi: 10.1093/brain/awy019
33. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. *Mov Disord.* 2020 Aug;35(8):1287-92. doi: 10.1002/mds.28170. Epub 2020 Jun 11.

34. Santos-Garcia D, Oreiro M, Perez P, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients. *Mov Disord.* 2020 Oct;35(10):1712-6. doi: 10.1002/mds.28261. Epub 2020 Sep 22.
35. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1373-5. doi: 10.1007/s10072-020-04442-1. Epub 2020 May 3.
36. Salari M, Zali A, Ashrafi F, et al. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Mov Disord.* 2020 Jul;35(7):1095-6. doi: 10.1002/mds.28116. Epub 2020 May 21.
37. Prasad S, Holla VV, Neeraja K, et al. Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers. *Mov Disord.* 2020 Jun;35(6):912-4. doi: 10.1002/mds.28088. Epub 2020 May 8.
38. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
39. Shalash A, Roushdy T, Essam M, et al. Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic. *Mov Disord.* 2020 Jul;35(7):1097-9. doi: 10.1002/mds.28134. Epub 2020 Jun 7.
40. Kintz N, Petzinger GM, Jakowec MW. Treadmill exercise modifies dopamine receptor expression in the prefrontal cortex of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2017 Oct 18;28(15):987-95. doi: 10.1097/WNR.0000000000000865
41. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020 Apr 29;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152
42. Залялова ЗА, Мунасипова СЭ, Хасанова ДМ и др. Болезнь Паркинсона и COVID-19: новая роль амантадинов. Результаты собственного сравнительного исследования. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022;(2):66-71. [Zalyalova ZA, Munasipova SE, Khasanova DM, et al. Parkinson's disease and COVID-19: a new role for amantadines. Results of own comparative research. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy.* 2022;(2):66-71 (In Russ.).]
43. Cortes Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(3):284-5. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0041. Epub 2020 Jun 4.
44. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martinez JD, Araujo R. Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;93(1):110-1. doi: 10.1002/jmv.26179

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.09.2022/22.11.2022/25.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц 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 by Merz Pharma. 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>

Мунасипова С.Э. <https://orcid.org/0000-0003-4891-5851>

Хасанова Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1831-330X>

Ильина Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0292-8182>

Хаятова З.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0315-5254>

Багданова Н.И. <https://orcid.org/0000-0001-6517-6443>

Постковидный синдром в психиатрической практике

Петрова Н.Н.¹, Пряникова Е.В.², Пустотин Ю.Л.², Якушева Н.В.², Дорофейкова М.В.³

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ²ГБУЗ «Оренбургская областная психиатрическая больница №2», Старица, Оренбургская область; ³ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург
¹Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; ²Россия, 460551, Оренбургская обл., с. Старица, Майский переулок, 2; ³Россия, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, 44

Новый коронавирус SARS-CoV-2 ассоциирован со значительной частотой нейропсихиатрических расстройств, имеющих тенденцию к длительному течению в постковидный период.

Цель исследования — изучение постковидных психических нарушений в клинической психиатрической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 30 пациентов в возрасте $37,75 \pm 14,07$ года, перенесших SARS-CoV-2. Клинико-шкальная оценка осуществлялась с помощью Шкалы депрессии и тревоги Гамильтона. Для оценки психопатологического статуса пациента применялся Симптоматический опросник (Symptom-Checklist, SCL-90-R). Когнитивное функционирование пациентов исследовалось с помощью Опросника оценки когнитивных функций Mini-Cog. Качество сна пациентов оценивали по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).

Результаты и обсуждение. Психические расстройства, обнаруживающие связь с перенесенной коронавирусной инфекцией, наблюдаются в широком временном диапазоне от менее чем 1 мес до года, причем ни в одном случае коронавирусная инфекция не протекала в тяжелой форме. В структуре постковидного синдрома доминировали расстройства сна, тревожные и депрессивные нарушения, не превышавшие умеренной степени выраженности, астения. Уровень психического дистресса пациентов с постковидным синдромом повышен в 2 раза. Постковидные психические расстройства взаимосвязаны с женским полом, возрастом, психотравмирующими факторами, ассоциированными с пандемией. Нарушения когнитивных функций, опосредованные психическими расстройствами, наблюдались примерно у 60% пациентов и не достигали степени деменции.

Заключение. Клиническая картина постковидного синдрома представлена широким кругом психических расстройств, в развитии которых принимают участие не только биологические, но и психосоциальные факторы, связанные с пандемией COVID-19, что определяет специфику диагностических подходов и целесообразность комплексного лечения постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; психические расстройства.

Контакты: Наталья Николаевна Петрова; petrova_nn@mail.ru

Для ссылки: Петрова НН, Пряникова ЕВ, Пустотин ЮЛ и др. Постковидный синдром в психиатрической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-49-54

Post-COVID syndrome in psychiatric practice

Petrova N.N.¹, Pryanikova E.V.², Pustotin Yu.L.², Yakusheva N.V.², Dorofeykova M.V.³

¹Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ²Orenburg Regional Psychiatric Hospital No. 2, Staritsa, Orenburg Region; ³Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science, St. Petersburg
¹7–9, Universitetskaya embankment, St. Petersburg 199034, Russia; ²2, Maitsky lane, p. Staritsa 460551, Orenburg Region, Russia; ³44, Tores Prosp., St. Petersburg 194223, Russia

The novel coronavirus SARS-CoV-2 is associated with a significant incidence of neuropsychiatric disorders, which tend to have a long course in the post-COVID period.

Objective: to study post-COVID mental disorders in clinical psychiatric practice.

Patients and methods. 30 patients aged 37.75 ± 14.07 years with anamnesis of SARS-CoV-2 infection were examined. Clinical scale assessment was carried out using the Hamilton Depression and Anxiety Scale. The Symptom-Checklist (SCL-90-R) was used to assess the psychopathological status of the patient. Patients' cognitive functioning was assessed using the Mini-Cog Cognitive Assessment Questionnaire. Patients' sleep quality was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Results and discussion. Mental disorders associated with a previous coronavirus infection are observed in a wide time range from less than 1 month to a year after the previous disease, and in no case did the coronavirus infection have a severe course. Sleep disorders, anxiety and depressive disorders, which did not exceed a moderate degree of severity, and asthenia dominated in the structure of the post-COVID syndrome. The level of mental distress in patients with post-COVID syndrome increased 2 times. Post-COVID mental disorders are interrelated with female gender, age, and psychotraumatic factors associated with the pandemic. Cognitive impairment mediated by mental disorders was observed in approximately 60% of patients and did not reach the degree of dementia.

Conclusion. The clinical picture of the post-COVID syndrome is represented by a wide range of mental disorders, the development of which involves not only biological, but also psychosocial factors associated with the COVID-19 pandemic, which determines the specifics of diagnostic approaches and the feasibility of complex treatment of the post-COVID syndrome.

Keywords: COVID-19; post-COVID syndrome; mental disorders.

Contact: Natalia Nikolaevna Petrova; petrova_nn@mail.ru

For reference: Petrova NN, Pryanikova EV, Pustotin YuL, et al. Post-COVID syndrome in psychiatric practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-49-54

Пандемия COVID-19 принесла серьезные последствия для психического здоровья во всем мире [1]. Новый коронавирус SARS-CoV-2 отличается от других респираторных вирусов выраженной нейротропной активностью и ассоциирован со значительной частотой психических расстройств [2–4], причем не только в период острой коронавирусной инфекции, но и после выздоровления пациентов от COVID-19 [5]. Метаанализ, включавший 15 исследований, на примере 440 800 взрослых пациентов установил, что примерно 80% реконвалесцентов еще долго не чувствуют себя полностью выздоровевшими, симптомы заболевания могут даже усиливаться через несколько месяцев после перенесенного заболевания и сохраняться длительное время [6]. В числе основных последствий COVID-19 рассматриваются проблемы психического здоровья [7]. Постковидный синдром выявляется более чем у 30% пациентов, перенесших COVID-19 [8], в его структуре, наряду с соматическими симптомами и болевым синдромом, часто встречаются депрессия и тревога, когнитивные нарушения (КН), расстройства сна [9]. Частота впервые установленного диагноза психического расстройства составила 6% в период от 2 нед до 3 мес после SARS-CoV-2, причем доминировали аффективные и тревожные расстройства [10]. На более чем 236 тыс. пациентов продемонстрировано, что спустя 6 мес 12,84% переболевших COVID-19 впервые был поставлен психиатрический или неврологический диагноз [11]. Психические нарушения (например, тревожное расстройство, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство) могут сохраняться у некоторых выживших пациентов до 3 мес и более; со временем их состояние улучшается [12].

Полагают, что постковидные психические нарушения могут быть связаны с соматоневрологическими осложнениями COVID-19. Так, отмечено, что именно депрессия, но не тревога связана с болевым синдромом и одышкой в постковидный период [13].

SARS-CoV-2 ассоциирован с высоким суицидальным риском, даже при отсутствии значительных постковидных симптомов. Подчеркивается, что лечение психических расстройств может снизить риск суицида среди людей, переживших коронавирусную инфекцию, с постковидным синдромом или без него [14].

С декабря 2020 г. в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) присутствует отдельный диагностический код U09 «Состояние после COVID-19», включающий в себя постковидный синдром [15]. В октябре 2021 г. был опубликован Консенсус Всемирной организации здравоохранения, посвященный постковидному синдрому, под которым понимают состояние после COVID-19 у людей с вероятным или подтвержденным анамнезом перенесенной инфекции, возникающее обычно через 3 мес от начала симптомов и длящееся не менее 2 мес, которое не может быть объяснено альтернативным диагнозом [16].

Целью исследования явилось изучение постковидных психических нарушений в клинической психиатрической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 30 пациентов, перенесших SARS-CoV-2, в том числе 8 — мужского и 22 — женского пола (24 и 76% соответственно) в возрасте $37,75 \pm 14,07$ года (от 17 до 56 лет). В исследование были включены пациенты, поступившие на лечение в отделение пограничных расстройств психиатрического стационара по направлению врачей амбулаторной сети. *Критерий включения* — перенесенный SARS-CoV-2. *Критерий исключения* — возраст 60 лет и старше.

Пациентам были установлены следующие диагнозы в соответствии с МКБ-10: F06.3 «Органические расстройства настроения (аффективные)» (n=8), F06.4 «Органическое тревожное расстройство» (n=3), F43.2 «Расстройство приспособительных реакций (расстройство адаптации)» (n=9), F34 «Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)» (n=3), F60 «Специфические расстройства личности» (n=3), F33 «Рекуррентное депрессивное расстройство» (n=3), F41 «Другие тревожные расстройства» (n=1).

Более половины (58,6%) пациентов работали или учились. Хронические соматические заболевания были выявлены в 10,3% наблюдений, из них в 96,6% — в стадии компенсации. Ожирение имело место у 10,3%, сахарный диабет — у 3,4% пациентов.

Клинико-шкальная оценка осуществлялась с помощью Шкалы депрессии и тревоги Гамильтона. Для оценки психопатологического статуса пациента применялся Симптоматический опросник (Symptom-Checklist, SCL-90-R). Когнитивное функционирование пациентов исследовалось с помощью Опросника оценки когнитивных функций Mini-Cog. Качество сна пациентов оценивали по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).

Количественные переменные описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Категориальные переменные описывались абсолютными значениями и долями от целого — n (%). Для обработки эмпирических данных использовались следующие статистические методы: для выявления связи двух переменных, представленных в номинальных шкалах, — коэффициент сопряженности, двух количественных переменных — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; для сравнения независимых выборок — непараметрический критерий Манна–Уитни. Значимыми считали статистические различия при $p \leq 0,05$. Данные были обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2007, пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, версия 17.0).

Результаты. На момент обследования в 34% случаев после выздоровления от COVID-19 прошло от 6 до 12 мес в 31% — от 3 до 6 мес, в 32% — от 1 до 3 мес, в 3% — менее 1 мес.

Большинство (93,1%) пациентов перенесли COVID-19 без необходимости госпитализации, коронавирусная инфекция не достигла тяжелой степени; госпитализация потребовалась только в одном случае, без выраженного снижения сатурации.

В 51,7% случаев имело место первичное обращение за психиатрической помощью (психические расстройства в прошлом не наблюдались); 48,3% составили пациенты, имевшие психические расстройства в анамнезе и обнаружившие ухудшение психического состояния в постковидный период.

Клинически у пациентов с психическими нарушениями в постковидном периоде астенический синдром был выявлен в 82,8% случаев, тревога — в 89,7%, КН — в 62,1%. Почти у всех пациентов (93,1%) была обнаружена инсомния.

Связь ухудшения психического состояния с наличием психотравмирующих обстоятельств, связанных с пандемией COVID-19, отмечали 62,1% пациентов. В переживаниях пациентов отражались такие стрессовые факторы, как период изоляции, проблемы с работой, со своим здоровьем и здоровьем близких, ограничения возможностей получения медицинской помощи.

В синдромальной структуре депрессии встречались тревожно-депрессивный (20,7%), депрессивно-ипохондрический (6,9%) и апато-депрессивный (27,6%) синдромы. Уровень депрессии в среднем по группе составил $16,48 \pm 4,75$ балла по Шкале депрессии Гамильтона, что соответствует депрессивному расстройству средней степени тяжести.

Уровень тревоги в среднем был умеренным и составил $18,24 \pm 6,4$ балла по Шкале тревоги Гамильтона.

Индекс качества сна составил $12,7 \pm 5,2$ балла, что отражает наличие умеренных нарушений сна.

Все характеристики психического состояния пациентов с постковидным синдромом по SCL-90-R выходили за рамки нормативных показателей (табл. 1). Индекс GSI (общий индекс тяжести) — индикатор текущего состояния и глубины расстройства, наиболее информативный показатель, отражающий уровень психического дистресса индивида, — превышает верхнюю границу нормы в 2 раза. Индекс PSDI, направленный на измерение интенсивности дистресса пациента. Индекс повышен незначительно, что свидетельствует об отсутствии тенденции к преувеличению имеющихся нарушений у обследованных пациентов. Индекс PST, отражающий широту диапазона симптоматики индивида (количество симптомов, на которые дан утвердительный ответ), превышает нормативный показатель более чем в 2 раза.

Межличностная сенситивность ($p=0,30$), враждебность ($p=0,001$) и психотизм ($p=0,007$) по SCL-90-R выше у лиц старшего возраста. Все показатели SCL-90-R, за исключением межличностной сенситивности, коррелируют с уровнем депрессии и тревоги по шкалам Гамильтона ($p<0,05$). Межличностная сенситивность прямо связана с выраженностью депрессии ($p<0,01$). Все показатели SCL-90-R, за исключением паранойальности, коррелируют с выраженностью нарушения сна по PSQI ($p<0,05$).

Характеристика когнитивного функционирования пациентов по результатам Опросника оценки когнитивных функций Mini-Cog представлена в табл. 2. Оценка кратко-

временной памяти (запоминание и воспроизведение трех слов) составила в среднем около 3 баллов. Показатель зрительно-пространственной координации (тест рисования часов) — на уровне нормы. Общий балл — несколько выше 4 баллов. Общий показатель и оценка кратковременной памяти (но не показатель зрительно-пространственной координации) коррелировали с уровнем тревоги, оценкой влияния травматического события ($p<0,05$) и, еще в большей степени, с уровнем депрессии ($p<0,01$) как по шкалам Гамильтона, так и по SCL-90-R, а также с выраженностью инсомнии ($p<0,01$).

Таблица 1. *Характеристика психического состояния пациентов по данным SCL-90-R, баллы*

Table 1. *Characteristics of the mental state of patients according to SCL-90-R data, scores*

Показатель SCL-90	Пациенты с постковидом, $M \pm \sigma$	Нормативные показатели
Соматизация	$1,48 \pm 0,81$	0,44–0,03
Обсессивность — компульсивность	$1,46 \pm 0,93$	0,75–0,04
Межличностная сенситивность	$1,43 \pm 0,89$	0,66–0,03
Депрессивность	$1,79 \pm 0,98$	0,62–0,04
Тревожность	$1,85 \pm 0,90$	0,47–0,03
Враждебность	$0,95 \pm 0,91$	0,60–0,04
Фобии	$1,14 \pm 0,83$	0,18–0,02
Паранойальность	$1,03 \pm 0,62$	0,54–0,04
Психотизм	$0,78 \pm 0,65$	0,30–0,03
Дополнительные пункты	$1,43 \pm 0,83$	0,49–0,03
Общий индекс тяжести (GSI)	$1,35 \pm 0,71$	0,51–0,02
Индекс проявления симптоматики (PST)	$57,03 \pm 20,83$	21,39–2,02
Индекс выраженности дистресса (PSDI)	$1,99 \pm 0,67$	1,17–0,05

Таблица 2. *Характеристика когнитивного функционирования пациентов по результатам опросника Mini-Cog*

Table 2. *Characteristics of cognitive functioning of patients according to the results of the Mini-Cog questionnaire*

Параметры теста Mini-Cog	Значение $M \pm \sigma$	min–max
Общий показатель	$4,448 \pm 0,5061$	4,0–5,0
Кратковременная память	$2,448 \pm 0,5061$	2,0–3,0
Тест рисования часов	$2,000 \pm 0,0000$	2,0–2,0

Согласно критерию Манна–Уитни, у лиц старшего возраста ($39,4 \pm 13,6$ года против $23,7 \pm 10,7$ года) значительно чаще встречалась тревога в рамках постковидного синдрома ($p=0,032$). Уровень депрессии по шкале Гамильтона и по SCL-90-R ассоциирован с наличием постковидных КН ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно). Постковидные КН также связаны с постковидными нарушениями сна, выявленными по PSQI ($p=0,004$), а также с выраженностью обсессивно-компульсивной симптоматики ($p=0,002$), паранойальности ($p=0,028$), с показателем психотизма ($p=0,009$), индексами PST ($p=0,044$) и PDSI ($p=0,031$), а также с общим показателем ($p=0,003$) по SCL-90-R. Уровень тревоги по шкале Гамильтона выше у работающих пациентов ($p=0,024$). Уровень когнитивного функционирования по тесту Mini-Cog (общий показатель и память) ниже у пациентов с наличием психотравмирующих факторов ($p=0,044$ в обоих случаях). Фобическая симптоматика и показатель психотизма по SCL-90-R выше у пациентов с психотравмирующими переживаниями, обусловленными пандемией COVID-19 ($p=0,021$ в обоих случаях). Показатели когнитивного функционирования по данным Mini-Cog значимо ниже у пациентов с тревогой ($r=-0,434$; $p<0,05$).

Обсуждение. Общими особенностями психических расстройств, развившихся в постковидном периоде, явились полиморфность клинической картины, высокий уровень психического дистресса, значительный удельный вес астенических проявлений, стойкая диссомния, КН. Клиническая картина актуального психического расстройства отличалась от имевшей место в прошлом у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе. Наблюдалось изменение структуры депрессивного синдрома с усилением тревоги в структуре депрессии, формированием апато-депрессивных состояний, ассоциированных с депрессией КН. С учетом клинической трансформации, временной связи с перенесенным COVID-19, отражением в переживаниях пациентов психотравмирующих факторов, связанных с пандемией, возникшие в постковидном периоде психические расстройства были расценены как самостоятельные, отличные от ранее диагностированных психических расстройств. Возможно, наличие в этих случаях психических заболеваний можно рассматривать как проявление психопатологического диатеза, предрасполагающего к формированию психических расстройств в целом.

В литературе имеются указания, что через 1 мес с момента окончания стационарного лечения от COVID-19 у 56% реконвалесцентов выявляются психические расстройства, в том числе депрессия (31%), тревога (42%), посттравматическое стрессовое расстройство (28%), бессонница (40%) [5]. Опыт прошлых эпидемий коронавирусной инфекции свидетельствует, что психические нарушения могут встречаться спустя 1 год и даже в более отдаленные периоды после ее окончания [17]. По нашим данным, психические расстройства, обнаруживающие связь с перенесенной коронавирусной инфекцией, действительно могут наблюдаться после SARS в широком временном диапазоне – от менее чем 1 мес до года, а возможно, и более.

Считается, что нейропсихиатрические расстройства могут развиваться как после тяжелой, так и после легкой коронавирусной инфекции, не сопровождавшейся госпитализацией и реанимационными мероприятиями, хотя риск их возникновения при тяжелой форме COVID-19 выше [18].

В настоящем исследовании все случаи коронавирусной инфекции не достигали тяжелой степени, что согласуется с отсутствием прямой корреляции развития в постковидном периоде психических расстройств и тяжести перенесенного COVID-19.

Среди обследованных пациентов заметно преобладали женщины, что совпадает с мнением о том, что женский пол является фактором риска развития депрессивных и тревожных расстройств в постковидный период [7].

Отмечено, что пол не связан с тяжестью КН, а возраст значительно повышает риск их развития [19]. Результаты исследования подтверждают прямой параллелизм возраста пациентов и выраженности ряда психических расстройств, прежде всего тревоги.

С пандемией COVID-19 связывают ряд психотравмирующих факторов, которые могут вносить вклад в развитие психических нарушений [20]. По нашим данным, опосредованные пандемией психогении вносят вклад в развитие постковидных психических расстройств более чем в 60% случаев, при этом они особо значимы у работающих пациентов. В зарубежном исследовании 76 пациентов с психическими расстройствами, включавшими рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и смешанное тревожное и депрессивное расстройство, была выявлена большая по сравнению с контролем частота тревожных опасений по поводу своего физического здоровья, импульсивности, агрессии и суицидальных мыслей [21].

КН, связанные с COVID-19, встречаются примерно в 20% случаев [22]; 18% пациентов после COVID-19 имели проблемы с памятью и 16% – с концентрацией внимания [23]. Онлайн-опрос в США на примере 1500 человек, переболевших COVID-19, выявил КН более чем в 50% случаев, особенно долго сохранялись трудности концентрации внимания [24].

Возможно, на показатели распространенности КН при COVID-19 влияет методология исследования. Так, по нашим данным, из 51 пациента, которые были обследованы с применением Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) в связи с жалобами на «сниженную память», «туман в голове», «нарушения внимания», у 37 пациентов снижения показателей MMSE не было установлено, несмотря на клинически выявляемые КН [25].

Через несколько дней после выписки из отделения реанимации значимые КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) были выявлены у 38% пациентов, а нарушения лобных функций по Батарее тестов для оценки лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB) – у 61,5% пациентов [26].

Несмотря на то что клинически постковидные нарушения когнитивных функций наблюдались более чем у 60% пациентов, они не достигали степени деменции по тесту Mini-Cog. Важно отметить, что постковидные КН оказались взаимосвязаны с тревожными, депрессивными, диссомническими и другими психическими расстройствами, которые, очевидно, могут вносить определенный вклад в нарушения когнитивного функционирования у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Закключение. В настоящее время в реальной клинической психиатрической практике наблюдаются пациенты с психическими расстройствами, развившимися в постковидный период, особенностью которых является полиморфность клинической картины с расстройствами сна, тревогой, депрессией, в том числе апатической, астенией, КН, в значительной степени опосредованными аффективными расстройствами. Представляется целесообразным при диагностической оценке психических расстройств учи-

тывать факторы риска, связанные с COVID-19, что позволит осуществлять дифференцированный подход к оказанию психиатрической помощи пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию.

К *ограничениям* исследования можно отнести небольшой объем выборки, отсутствие инструментальных методов исследования, что не позволяет сделать доказательный вывод о вкладе биологических и психосоциальных факторов в развитие описанных психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hollis F, Pope BS, Gorman-Sandler E, Wood SK. Neuroinflammation and Mitochondrial Dysfunction Link Social Stress to Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;54:59-93. doi: 10.1007/7854_2021_300
- Galletly C. Psychiatry in the COVID-19 Era. *Aust N Z J Psychiatry.* 2020 May;54(5):447-8. doi: 10.1177/0004867420920359
- Chacko M, Job A, Caston F 3rd, et al. COVID-19-Induced Psychosis and Suicidal Behavior: Case Report. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2391-5. doi: 10.1007/s42399-020-00530-7. Epub 2020 Sep 26.
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
- Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
- Mei Q, Wang F, Bryant A, et al. Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China. *World Psychiatry.* 2021;20(1):139-40. doi: 10.1002/wps.20829
- Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol.* 2021:e2315. doi: 10.1002/rmv.2315
- Мосолов СН. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств.* 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 [Mosolov SN. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV2 infection. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv* = *Current Therapy of Mental Disorders.* 2021;(3):2-23. doi: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 (In Russ.)].
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:416-27. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
- Bottemanne H, Gouraud C, Hulot JS, et al. Do Anxiety and Depression Predict Persistent Physical Symptoms After a Severe COVID-19 Episode? A Prospective Study. *Front Psychiatry.* 2021 Nov 10;12:757685. doi: 10.3389/fpsyt.2021.757685
- Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res.* 2020;9:636. doi: 10.12688/f1000research.24457.1
- Состояние после COVID-19 (U09). Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); версия 2019 [обновлено в декабре 2020]. Доступно по ссылке: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> [Condition after COVID-19 (U09). International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10); version 2019 [updated in December 2020]. Available from: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>].
- Soriano JB, Diaz J, Marshall J, et al. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus, 6 October 2021. Available from: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
- Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(4):318-26. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.03.001
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
- 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 Feb 8;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
- Pierce M, Hope H, Ford T, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):883-92. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30308-4. Epub 2020 Jul 21.
- Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun.* 2020;87:100-6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.069
- Badenoch J, Rengasamy ER, Watson CJ, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021 Dec 17;4(1):fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368. Epub 2020 Aug 17.
- Lambert NJ; Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine; 2020. Available from: <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> (accessed 12.07.2021).
- Пашковский ВЭ, Петрова НН, Сивашова МС, Прокопович ГА. Нейрокогнитивный синдром при COVID-19. Клинические случаи. *Психиатрия.* 2022;20(1):26-34. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-26-34 [Pashkovskiy VE, Petrova NN, Sivashova MS, Prokopovich GA. Neurocognitive Syndrome in COVID-19. Clinical Cases. *Psikhiatriya.* 2022;20(1):26-34. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-26-34 (In Russ.)].
- Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(5):567-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.07.2022/17.11.2022/23.11.2022

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.

Петрова Н.Н. <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Пряникова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8609-8149>

Пустотин Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0002-3683-6323>

Якушева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9821-0783>

Дорофейкова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-2181-2281>

Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий

Крупенин П.М., Воскресенская О.Н., Напалков Д.А., Соколова А.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4

Цель исследования — оценка влияния различных форм фибрилляции предсердий (ФП) на развитие умеренных когнитивных нарушений (УКН) и церебральной болезни мелких сосудов.

Пациенты и методы. В исследование включен 31 пациент с ФП (пароксизмальная форма — 22 пациента, постоянная форма — 9 пациентов). У 26 пациентов была диагностирована артериальная гипертензия и у 6 — сахарный диабет. Все пациенты принимали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Пациенты проходили когнитивное тестирование, скрининговое ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи, МРТ на томографе Siemens Skyra 3 T по протоколу, включающему диффузионно-тензорную томографию и определение перфузии. Для создания контрольной группы здоровых пожилых индивидуумов была использована открытая база клинических и МР-данных OASIS 3, ретроспективно оценившая свыше 1000 человек в течение 30 лет. Были выбраны участники, когнитивный статус которых был оценен клинически как «нормальные когнитивные функции».

Результаты и обсуждение. Частота УКН и показатели когнитивных тестов не различались в группах пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП. Распределение очагов гиперинтенсивного белого вещества, толщина коры головного мозга также не различались у пациентов с разными формами ФП. Нейровизуализационный паттерн церебральной болезни мелких сосудов у пациентов с ФП без инсульта соответствовал популяционному контролю.

Заключение. Назначение пациентам ПОАК снижает риск развития КН сосудистого генеза благодаря четкому и предсказуемому эффекту данного класса препаратов, препятствующих развитию церебральной эмболии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; умеренные когнитивные нарушения; прямые оральные антикоагулянты; церебральная болезнь мелких сосудов; гиперинтенсивность белого вещества; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Ольга Николаевна Воскресенская; vos-olga@yandex.ru

Для ссылки: Крупенин ПМ, Воскресенская ОН, Напалков ДА, Соколова АА. Когнитивные нарушения и болезнь мелких сосудов при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62

Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation

Krupenin P.M., Voskresenskaya O.N., Napalkov D.A., Sokolova A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the impact of various forms of atrial fibrillation (AF) on the development of mild cognitive impairment (MCI) and cerebral small vessel disease.

Patients and methods. The study included 31 patients with AF (paroxysmal form — 22 patients, permanent form — 9 patients). Arterial hypertension was diagnosed in 26 patients and diabetes mellitus in 6 patients. All patients were taking direct oral anticoagulants (DOACs). Patients underwent cognitive testing, screening ultrasound examination of the main arteries of the head and neck, MRI on a Siemens Skyra 3 T tomograph according to a protocol including diffusion tensor imaging and perfusion determination. To create a control group of healthy elderly individuals, the open database of clinical and MR data OASIS 3 was used that retrospectively evaluated more than 1000 people over a period of 30 years. Participants whose cognitive status was assessed clinically as "normal cognitive function" were selected.

Results and discussion. The frequency of MCI and indicators of cognitive tests did not differ in groups of patients with permanent and paroxysmal forms of AF. The distribution of foci of hyperintense white matter, the thickness of the cerebral cortex also did not differ in patients with different forms of AF. The neuroimaging pattern of cerebral small vessel disease in AF patients without stroke was consistent with population controls.

Conclusion. Prescribing DOACs to patients reduces the risk of cognitive impairment of vascular origin development due to the clear and predictable effect of this class of drugs that prevent the development of cerebral embolism.

Keywords: atrial fibrillation; mild cognitive impairment; direct oral anticoagulants; cerebral small vessel disease; white matter hyperintensity; magnetic resonance imaging.

Contact: Olga Nikolaevna Voskresenskaya; vos-olga@yandex.ru

For reference: Krupenin PM, Voskresenskaya ON, Napalkov DA, Sokolova AA. Cognitive impairment and small vessel disease in atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):55–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-55-62

Распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН) у лиц в возрасте 65–69 лет составляет около 8,4% и увеличивается до 25,2% в старческом возрасте [1]. Поскольку УКН в 2–3 раза повышают риск развития деменции [1], коррекция выявленных нарушений именно на данном этапе представляет значительный интерес с точки зрения мер вторичной профилактики. Ведущими факторами риска для развития УКН являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), наличие которых в 1,5 раза увеличивает риск деменции в пожилом возрасте [2]. Еще одним из дополнительных факторов риска может быть фибрилляция предсердий (ФП) – самый частый вид нарушения ритма сердца [3]. Однако среди пациентов с ФП существует значительная гетерогенность, зачастую не позволяющая экстраполировать уровень риска когнитивного снижения на всю когорту больных, что связано с их различной коморбидностью и терапевтической тактикой, в частности с приемом как антагонистов витамина К, так и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Если связь ФП с тромбоэмболическими событиями установлена точно, то ее влияние на развитие церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) неоднозначно. Изменения в тканях головного мозга при ЦБМС варьируемы и в большей степени затрагивают белое вещество: лейкоареоз, лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, подкорковые инфаркты и атрофия [4]. Но кроме факторов, напрямую влияющих на свойства сосудистой стенки, возможную роль в развитии ЦБМС может играть гипоперфузия головного мозга [5, 6]. ФП напрямую влияет на объем перфузии, а наличие постоянной или длительно персистирующей формы ФП ассоциировано с максимальным снижением объема кровотока [7]. На сегодняшний день влияние микроэмболизации, немых инфарктов и снижения перфузии головного мозга на развитие ЦБМС на фоне ФП остается неясным в отношении как их патогенетического вклада, так и возможной клинической значимости.

Целью исследования была оценка влияния различных форм ФП на развитие УКН и ЦБМС.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 34-20 от 09.12.2020), каждый участник подписал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции.

Пациенты и методы. В исследование включен 31 пациент с ФП; все пациенты находились на стационарном или амбулаторном лечении в Университетской клинической больнице №1 Сеченовского Университета. Средний возраст – 73,0 [68,5; 78,0] года; 58% составили женщины. АГ диагностирована у 26 человек, СД – у 6. **Критерии включения:** наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст ≥ 65 лет, установленный диагноз ФП, прием одного из ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). В исследование *не включались* пациенты с перенесенными инсультом, инфарктом миокарда и другими состояниями, приводящими к снижению фракции выброса левого желудочка, с неконтролируемой АГ, декомпенсированным СД, клинически значимым стенозом внутренней сонной артерии, курящие, с ожирением, метаболическими или эндокринными нарушениями,

с проявлениями депрессии или тревожного расстройства, с большим когнитивным расстройством и синдромом паркинсонизма.

Пациенты проходили когнитивное тестирование с применением Монреальского когнитивного теста (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), Теста на свободное и ассоциированное селективное распознавание слов с процедурой избирательного напоминания (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), батареи тестов для определения дисфункции управляющего домена: тест прокладывания пути (trail making test, TMT, части A и B), тест символично-цифрового кодирования и задание на вычеркивание цифр, адаптированное из когнитивной субшкалы Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog). Ментальные коморбидности оценивались с применением Шкалы апатии Штаркштейна и Гериатрической шкалы депрессии, вариант с 15 вопросами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась по протоколу:

- 3D (трехмерный) T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo) – импульсная последовательность в сагиттальной плоскости с изотропным 0,9 мм вокселем, симметричным полем обзора (FoV) 230 мм, матрицей 256×256 вокселей, время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 2,41 мс, число усреднений (NEX) – 1;
- 2D (двухмерный) T2 TSE (turbospin-echo) – импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости, с симметричным FoV 220 мм, матрицей 384×384 пикселей, толщиной среза 2 мм, TR – 9470 мс, TE – 100 мс, NEX – 2;
- 2D T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) – импульсная последовательность в косой аксиальной плоскости, с симметричным FoV 220 мм, матрицей 356×356 пикселей, толщиной среза 4 мм, расстоянием между срезами 1,3 мм, TR – 9000 мс, TE – 81 мс, NEX – 2;
- DTI (diffusion tensor pulse sequence), SE EPI (spin-echo echo-planar imaging) MDDW (Multi-Directional Diffusion Weighting). Диффузионные градиенты накладывались в 30 неколлинеарных направлениях со значением b, равным 0 и 1000 с/мм², симметричным FoV 220 мм, матрицей 128×128 пикселей, толщиной среза 4 мм, TR – 3700 мс, TE – 92 мс, NEX – 1;
- 3D SWI GRE (gradient-echo susceptibility-weighted image) – импульсная последовательность в аксиальной плоскости, с FoV 230×200 мм, матрицей 384×384 пикселей, толщиной среза 1,2 мм, размер вокселя – 0,6×0,6×1,2 мм, TR – 30 мс, TE – 21,30 мс, Flip Angle – 15°, NSA;
- 2D ASL (arterial spin labeling) PASL (импульсное асимметричное спиновое маркирование артериальной крови дистальнее визуализируемых срезов) в аксиальной плоскости.

Для формирования контрольной группы здоровых пожилых индивидуумов (n=50) была использована открытая база клинических и МР-данных OASIS 3 [8], в которой ретроспективно оценивались свыше 1000 человек в течение 30 лет. Были выбраны участники, когнитивный статус кото-

рых был оценен клинически как «нормальные когнитивные функции». Остальные критерии соответствовали характеристикам основной группы: возраст 65–85 лет, образование длительностью 10–22 лет, отсутствие диагнозов ФП, АГ, СД; отсутствие в анамнезе алкоголизма и курения более 100 сигарет в течение жизни. Этот подход позволил сформировать выборку из 191 МР-сессии индивидуумов без когнитивных нарушений (КН) и сердечно-сосудистых факторов риска, сходных по уровню образования и проходивших МРТ-исследования на томографах с напряженностью поля 3 Тл.

Для сегментации очагов гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) использовался плагин Lesion Segmentation Tool с методом Lesion prediction algorithm (LPA), для Statistical Parametric Mapping 12-я версия 7771 (SPM12) в среде MATLABR 2020b. В качестве основного изображения для сегментации использовали изображения FLAIR, в качестве референсных – T1. Воксели, классифицированные как ГИБВ с вероятностью $\leq 20\%$, не учитывались при расчете объема ГИБВ. Для нормализации объема ГИБВ в зависимости от внутричерепного объема была рассчитана доля ГИБВ во внутричерепном объеме по формуле:

$$\text{Доля ГИБВ} = \frac{\text{Объем ГИБВ, мм}^3}{\text{Внутричерепной объем, мм}^3} \cdot 100\%.$$

Все снимки предварительно подвергались обработке в MRtrix3 [9].

Данные обработаны в RStudio v. 1.4.1717 (RStudio, США). Непрерывные и ранговые переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-го; 75-го перцентилей]. Для непрерывных переменных с нормальным распределением данные представлены с описательной целью в виде среднего со среднеквадратичным отклонением. Непрерывные переменные подвергались анализу с помощью непараметрических ранговых статистических тестов: теста Манна–Уитни для сравнения групп и теста Спирмена для оценки корреляций. Качественные переменные представлены в виде частоты и доли (процента) и сравнивались с помощью точного критерия Фишера. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) применен для визуализации возможностей тех или иных методов правильно классифицировать бинарную переменную. Эта же характеристика описана с помощью AUC (Area Under Curve) – площади под ROC. Значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. В зависимости от наличия КН пациенты с ФП были разделены на две подгруппы. У 16 пациентов были диагностированы УКН сосудистого типа (включая двух пациентов со смешанным паттерном КН), и 15 пациентов были без КН. Пациенты с УКН закономерно хуже справлялись с заданиями управляющего домена

(тест символьно-цифрового кодирования и ТМТ часть В). Не было выявлено значимой разницы в производительности в гиппокампальных функциях в тесте FCSRT-IR, однако метрика «Воспроизведение с подсказкой» была значимо выше в группе пациентов с УКН. Нами не было зарегистрировано сопутствующего изменения ментальной сферы, поскольку уровень апатии по шкале Штаркштейна и уровень депрессии по Гериатрической шкале не различались в подгруппах в зависимости от наличия УКН. Кроме того, производительность в когнитивных тестах не коррелировала с метриками ментального статуса (МоСА-тест и Гериатрическая шкала депрессии – $r=0,01$; МоСА-тест и Шкала апатии Штаркштейна – $r=0,07$). В таблице представлены результаты тестирования у пациентов с ФП.

Данные клинической оценки МРТ свидетельствовали об умеренном количестве очагов ГИБВ у пациентов с ФП. Так, большинство пациентов ($n=22$) имели 0–1 балла по шкале Фазекас в глубоком белом веществе. По шкале Шелтенс у 45% пациентов суммарная оценка составила 0 баллов.

Результаты волюметрического анализа ГИБВ у пациентов с ФП. Медианное значение объема ГИБВ у пациентов с ФП составило 4,68 [1,68; 12,25] см³. Данные волюметрического анализа ГИБВ согласовывались с клинической интерпретацией изображений по шкале Фазекас. Так, в пуассоновской регрессии зависимость суммарного балла от доли ГИБВ принимала вид: $\log(y) = 1,91 + 1,63 \times (\text{Доля ГИБВ})$; $p=0,0005$.

Диффузионно-тензорные изображения у пациентов с ФП. Исследование диффузионно-тензорных изображений методом TBSS не выявило значимых различий в значениях FA, RD, MD, AD среди пациентов с УКН и с нормальными когнитивными функциями.

Результаты когнитивного тестирования у пациентов с ФП

Results of cognitive testing in patients with AF

Показатель	Все пациенты (n=31)	УКН (n=16)	Без КН (n=15)	P-value
МоСА-тест	25 [23; 27]	23 [22; 25]	27 [26; 28]	<0,0001
Чувствительность к подсказкам	95 [86; 100]	96 [85; 97]	92 [88; 100]	0,56
Свободное воспроизведение	28 [24; 30]	24 [21; 28]	29 [28; 32]	0,012
Воспроизведение с подсказкой	19 [16; 22]	20 [18; 23]	17 [14; 19]	0,025
Литеральные ассоциации*	9 [8; 12]	8 [6; 10]	11 [8; 12]	0,11
Тест вычеркивания цифр, n (%):				0,29
0	12 (38)	5 (31)	7 (47)	
1	10 (32)	4 (25)	6 (40)	
2	6 (19)	4 (25)	2 (13)	
3	3 (9)	3 (19)	0	
Тест символьно-цифрового кодирования	34 [28; 42]	29 [24; 38]	36 [34; 43]	0,034
ТМТ часть В	169 [125; 200]	192 [146; 220]	127 [125; 176]	0,048
Шкала Штаркштейна	12 [10; 16]	14 [9; 16]	12 [10; 14]	0,87
Гериатрическая шкала депрессии	3 [2; 6]	4 [2; 6]	3 [2; 5]	0,73

Примечание. * – задание МоСА-теста.

Анализ толщины коры у пациентов с ФП. Сравнение пациентов в зависимости от наличия УКН выявило множество кортикальных кластеров, толщина которых была боль-

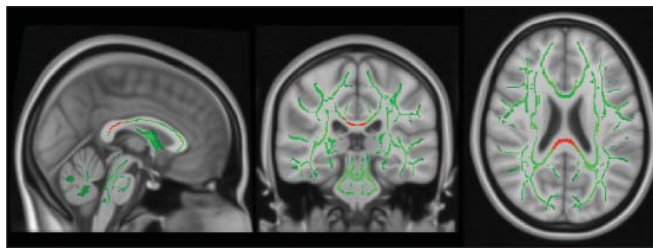


Рис. 1. Отделы мозолистого тела с высокой ФА у пациентов с пароксизмальной ФП. Скелет белого вещества изображен зеленым цветом, участок мозолистого тела, где значения ФА были выше, изображен красным цветом (красным обозначены воксели только с $p < 0,05$)¹

Fig.1. Parts of the corpus callosum with high fractional anisotropy in patients with paroxysmal AF. The skeleton of the white matter is depicted in green, the area of the corpus callosum where the FA values were higher is depicted in red (voxels with only $p < 0.05$ are indicated in red)

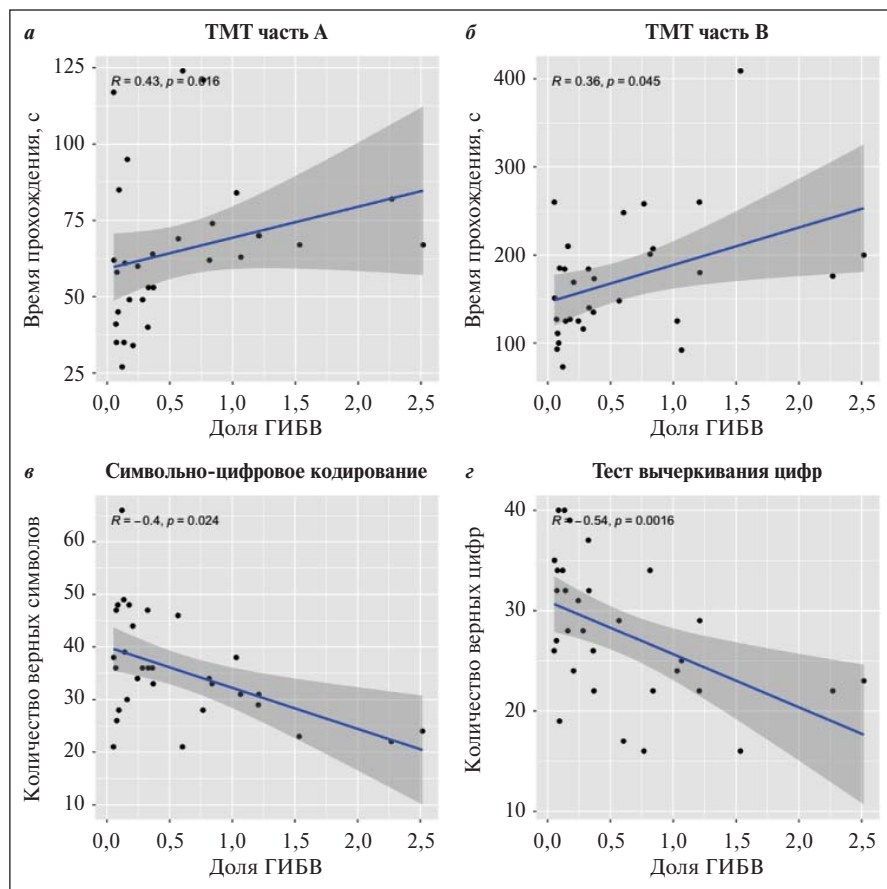


Рис. 2. Графики линейной зависимости результатов когнитивного тестирования от доли гиперинтенсивности белого вещества. Объяснение в тексте

Fig. 2. Graphs of the linear dependence of the results of cognitive testing on the proportion of hyperintensity of white matter

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

ше среди пациентов без УКН. Возраст был использован как ковариата. Однако внесение поправки на множественное сравнение нивелировало первично значимые результаты. Также не было выявлено корреляции между толщиной коры и долей ГИБВ.

Характеристика МР-данных в зависимости от типа ФП. Результаты анализа ASL перфузии головного мозга у пациентов с ФП. Среднее значение перфузии головного мозга составило $21,59 \pm 4,38$ мл на 100 г вещества мозга в минуту. Перфузия лобных отделов у пациентов с постоянной ФП была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП: соответственно $15,23 \pm 4,97$ и $18,56 \pm 7,02$ мл на 100 г вещества мозга в минуту ($p = 0,045$). Уровень перфузии головного мозга не коррелировал с МР-маркерами ЦБМС или когнитивными функциями (среднее значение перфузии и фракция ГИБВ — $r = 0,01$; среднее значение перфузии и МоСА-тест — $r = 0,04$).

Анализ состояния белого вещества в зависимости от типа ФП. Не было зарегистрировано различий в доле ГИБВ среди пациентов с постоянной или пароксизмальной ФП. Однако при анализе диффузионно-тензорного режима МРТ методом TBSS пациенты с пароксизмальной формой ФП имели более высокие значения фракционной анизотропии (ФА) в дорсальных участках мозолистого тела. Рис. 1 иллюстрирует воксели с более высокими значениями ФА среди пациентов с пароксизмальной ФП.

Дополнительно были изучены характеристики диффузии в зонах водораздела. Средняя диффузивность в зоне водораздела задней и средней мозговых артерий левого полушария была значимо выше среди пациентов с постоянной ФП ($p = 0,039$). В этой же области была зарегистрирована погранично сниженная ФА ($p = 0,056$).

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами ЦБМС у пациентов с ФП. Корреляция между долей ГИБВ и когнитивными тестами. Результаты когнитивного тестирования в тестах управляющего домена коррелировали с умеренной силой связи с долей ГИБВ: ТМТ часть А (рис. 2, а) — $r = 0,43$, $p = 0,016$; ТМТ часть В (рис. 2, б) — $r = 0,36$, $p = 0,045$; тест символьно-цифрового кодирования (рис. 2, в) — $r = -0,41$, $p = 0,023$; тест вычеркивания цифр (рис. 2, г) — $r = -0,54$, $p = 0,016$. Среди тестов управляющего домена наибольшей силой связи с метриками диффузионно-тензорных изображений обладал тест вычеркивания цифр.

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами серого вещества. Среди результатов когнитивного тестирования производительность в тесте ТМТ часть В коррелировала с толщиной коры в рост-

ральной части средней лобной извилины левого полушария ($r=-0,53$; $p=0,02$) и верхней височной извилины правого полушария ($r=-0,55$; $p=0,001$). Толщина коры в кластере медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария была ассоциирована с чувствительностью к подсказкам теста FCSRT-IR ($r=0,42$; $p=0,003$; рис. 3).

Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами гиппокампального комплекса. Медиана доли гиппокампов (билатерально) во внутричерепном объеме составила 0,47 [0,44; 0,5]. Разницы в объемах гиппокампов и структур гиппокампального комплекса в подгруппах в зависимости от наличия УКН выявлено не было. ФА в ключевых холинергических структурах (гиппокампальном комплексе, наружной капсуле, поясной извилине) коррелировала с долей гиппокампов во внутричерепном объеме.

Точность МР-маркеров в диагностике УКН не превышала 70% для показателя толщины коры в затылочных долях, а для доли ГИБВ и гиппокампов она составляла 55,0 и 57,9% соответственно. Точность же когнитивных тестов была несколько выше – в интервале 71,0–76,7% для тестов управляющего домена и гиппокампальных функций (рис. 4).

Сравнение маркеров ЦБМС у пациентов с ФП и у здоровых людей. В группах пациентов с ФП и в контрольной группе существовала зависимость доли ГИБВ от возраста. Поскольку разница в возрасте в этих группах была значимой, с тенденцией к более низкому возрасту в контрольной группе, сравнение групп по нагрузке ГИБВ было выполнено с учетом возраста. В логистической модели взаимодействие

двух независимых переменных – доли ГИБВ и возраста – имело значимую связь с зависимой переменной «отношение к группе с ФП»: ОШ 1,017; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0037–1,0351 ($p=0,026$).

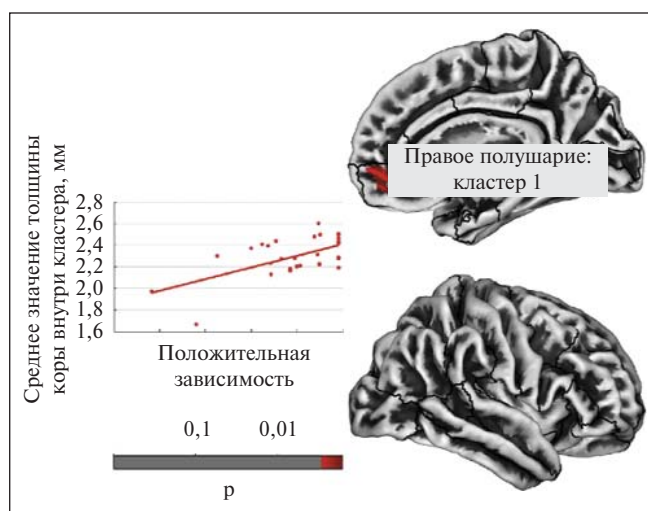


Рис. 3. График линейной зависимости среднего значения толщины коры внутри кластера медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария от чувствительности к подсказкам

Fig. 3. Graph of the linear dependence of the average cortical thickness within the cluster of the medial orbitofrontal gyrus of the right hemisphere on the sensitivity to prompts

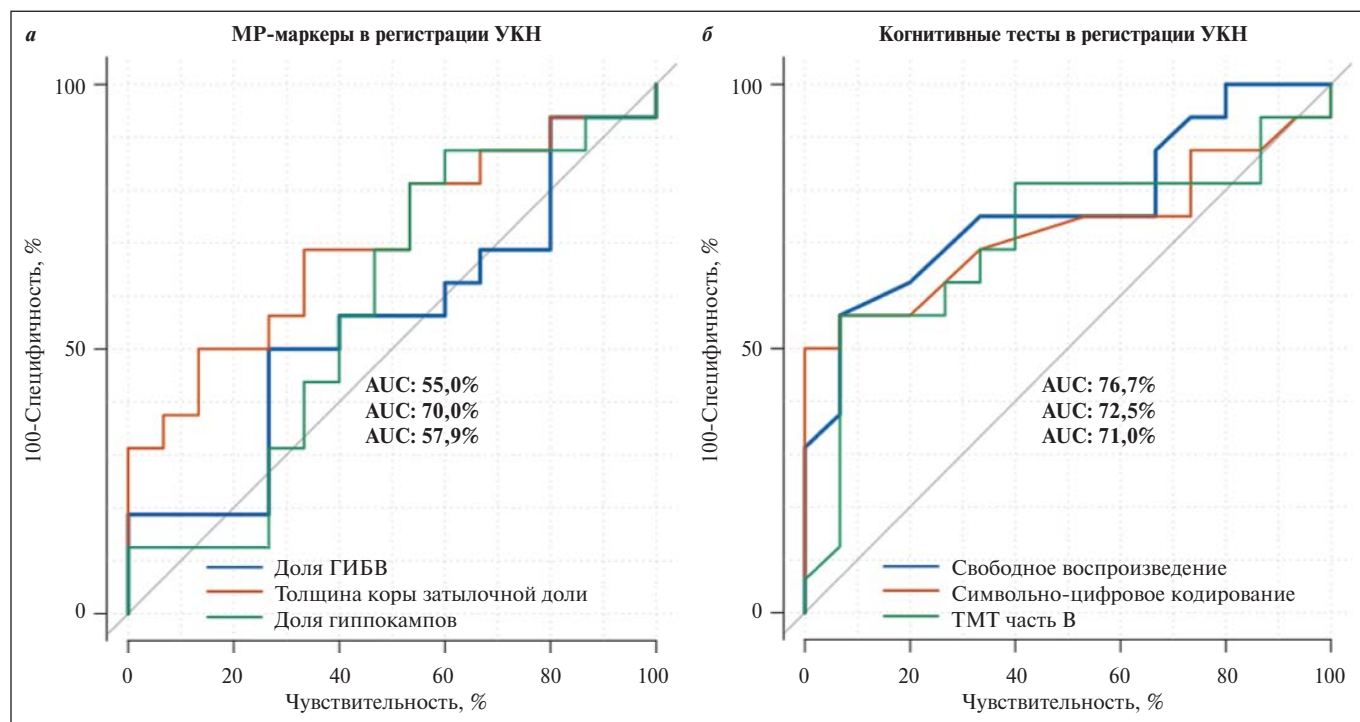


Рис. 4. ROC-кривые УКН в зависимости от МР-маркеров (а) и когнитивных тестов (б), применяемых для классификации пациентов в бинарные подгруппы «нормальные когнитивные функции» или «умеренные когнитивные нарушения»

Fig. 4. ROC curves of MCI depending on MR (a) and cognitive (b) markers used to classify patients into binary subgroups of "normal cognitive functions" or "mild cognitive disorder"

Анализ толщины коры с учетом возраста не выявил значимых различий между пациентами с ФП и контрольной группой. При анализе зависимости толщины коры от доли ГИБВ с учетом возраста в объединенной группе (ФП + контроль) была установлена отрицательная связь с двумя кластерами: средней лобной извилиной слева ($p=0,00117$) и супрамаргинальной извилиной справа ($p=0,00192$). Оба взаимодействия нивелировались после внесения поправки на множественное сравнение.

Обсуждение. Сосудистые КН и цереброваскулярная болезнь являются остроактуальными проблемами и сопряжены с определенными вопросами, которые носят научно-практический характер: например, является ли ФП без перенесенного инсульта самостоятельным фактором риска как когнитивного снижения, так и ЦБМС? Существующие исследования, в зависимости от первичных конечных точек и исследуемой популяции, отвечают на этот вопрос по-разному.

В одном из исследований пациентов с ФП, поступавших в госпиталь по поводу кардиоэмболического инсульта, было установлено лобное преобладание очагов ГИБВ [10]. Данные, полученные нами у пациентов с ФП без инсульта, не подтверждают гипотезу об уникальных характеристиках нейровизуализационных маркеров ЦБМС при ФП. Так, основной объем ГИБВ был локализован в равной степени в лобных и теменно-затылочных отделах. Мы также не выявили зависимости толщины коры от доли ГИБВ, о чем ранее упоминалось в аналогичных исследованиях [11]. Отчасти это может свидетельствовать о более ранних этапах формирования ЦБМС без вторичной нейродегенерации коры в текущей выборке. Однако наши данные подтверждают преимущественное изменение управляющих функций в результате ЦБМС, что, по всей видимости, связано с разобщением нейрональных сетей.

Данные об отрицательном влиянии гипоперфузии на когнитивные функции поступали из исследований с разным методологическим качеством и на основе различных моделей заболеваний. В нашей работе продемонстрировано снижение перфузии в лобных отделах головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Одним из ограничений этих данных может служить протокол ASL МРТ, который не включал множественное время регистрации меченого спина. Несмотря на более ранние свидетельства о гипоперфузии на фоне ФП [7] и большей степени атрофии при постоянной ФП [12], мы не зарегистрировали различий в маркерах ЦБМС среди пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП. Отчасти это может определяться малым размером выборки. Но, с учетом применения чувствительных методов нейровизуализации и последующего анализа данных МРТ, это также может быть связано с низким размером эффекта наблюдаемого феномена снижения перфузии. Мы также зарегистрировали более высокий уровень ФА в валике мозолистого тела среди пациентов с пароксизмальной ФП, однако это не представляет клинического интереса.

Большой перечень критериев не включения и тщательный анализ критериев включения в исследование позволили выделить группу пациентов с ФП, у которых АГ и СД являлись единственными коморбидными заболеваниями. В этой выборке было изучено влияние сниженной перфузии головного мозга как на маркеры ЦБМС, так и на ког-

нитивные функции с применением методов компьютерного анализа данных МРТ, ранее не применявшегося отечественными авторами. Эти данные свидетельствуют о крайне низкой величине эффекта, который постоянная форма ФП и сопряженная с ней гипоперфузия оказывают на состояние вещества головного мозга.

Важным ограничением с точки зрения науки, но преимуществом с позиции клинической практики стал тот факт, что все без исключения пациенты с ФП в нашем исследовании получали антикоагулянтную терапию препаратами из класса ПОАК в адекватных дозах.

Эксперименты на мышах, у которых с помощью интракаротидных инъекций наночастиц циклодекстрина индуцировали церебральные микрокровоизлияния (около 20), показали, что последующее назначение в соответствующих дозах представителей класса ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) или варфарина в течение 10 дней дает разнонаправленные результаты. Только на фоне применения варфарина возникали жизнеугрожающие гематомы и на 45% увеличивалась смертность, в то время как при введении любого из ПОАК не было отмечено ни трансформации гематомы в полноценное внутримозговое кровоизлияние, ни негативного влияния лечения на КН [13]. В клинических исследованиях все ПОАК в одинаковой степени снижали частоту возникновения инсульта и системной эмболии, при этом апиксабан продемонстрировал более низкий риск крупного кровотечения по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном [14]. Кроме того, апиксабан является экономически эффективной альтернативой дабигатрану в дозе 150 мг, дабигатрану в дозе 110 мг и ривароксабану в дозе 20 мг один раз в день для профилактики инсульта при ФП [15].

Нейропротективный потенциал класса ПОАК при болезни Альцгеймера, имеющей общие механизмы с сосудистой деменцией, обсуждался в обзоре К. Grossmann и соавт. [16]. Авторы считают, что конечная мишень терапии ПОАК — патологическое образование тромбина, который способствует агрегации тромбоцитов и катализирует трансформацию фибриногена в фибрин, что, в свою очередь, приводит к возникновению устойчивых к деградации содержащих бета-амилоид сгустков крови. ПОАК, блокируя активность тромбина (дабигатран) или его образование (ривароксабан, апиксабан), могут предотвращать прогрессирующую нейроваскулярную дезинтеграцию в головном мозге и тормозить КН у пациентов с данной патологией.

В ходе ретроспективного анализа двух крупнейших баз данных: Market Scan (2007–2015) и Optum Clinformatics (2009–2015) — была предпринята попытка проанализировать частоту развития деменции на фоне приема разных ПОАК и варфарина в когортах с использованием метода «псевдорандомизации» (propensity-score). В этих базах данных было выявлено 6572 и 4391 пациент с установленным диагнозом «деменция», продолжительность наблюдения за которыми можно было проследить в течение 0,7 и 2,2 года соответственно. В качестве референсного антикоагулянта использовался варфарин. В данном исследовании применение дабигатрана не ассоциировалось со снижением риска развития деменции [отношение риска (ОР) 0,85; 95% ДИ 0,79–1,32], а применение ривароксабана (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,94) и особенно апиксабана (ОР 0,80; 95% ДИ 0,65–0,97) приводило к снижению шансов на появление

данного диагноза у пациентов с ФП на 15 и 20% соответственно [17]. Данный эффект апиксабана в сочетании со снижением риска развития как инсульта, так и геморрагических осложнений и более выгодным экономическим профилем использования позволяет высказаться в пользу его более широкого применения у пациентов с ФП. Хотя как стандартные, так и уменьшенные дозы ПОАК демонстрируют тенденцию к снижению риска развития деменции по сравнению с варфарином, связь была более заметной у лиц, принимающих стандартные дозы, что указывает на существование зависимости ответа от дозы принимаемого препарата [18].

Учитывая, что риск развития КН и деменции драматически возрастает с 65-летнего возраста, а по данным больших когортных исследований, число назначений ПОАК за последние годы существенно увеличилось, по-видимому, данный класс препаратов можно с осторожностью рассматривать как возможный ключ к нивелированию риска развития УКН и сосудистой деменции у пациентов с ФП [19].

Заключение. В нашем исследовании подтверждено относительное снижение перфузии лобных отделов головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Напро-

тив, при анализе когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП установлена их сопоставимость, что так же справедливо и для основных МР-маркеров ЦБМС. Зарегистрированы МР-маркеры, потенциально служащие ранним указанием на нейродегенеративный процесс на фоне ЦБМС: толщина коры в одном из кластеров префронтального комплекса и уровень ФА в холинергических трактах белого вещества. Установлена сопоставимость МР-маркеров ЦБМС в белом и сером веществе головного мозга среди пациентов с ФП и здорового популяционного контроля с нормальными когнитивными функциями. Полученные результаты у пациентов, которые отличались хорошей комплаентностью, минимальными признаками ЦБМС, контролируемые АГ и СД, еще раз свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мероприятий именно на ранних стадиях развития патологического процесса. Назначение большинству пациентов с ФП ПОАК может быть одним из факторов снижения риска развития УКН и сосудистой деменции благодаря четкому и предсказуемому эффекту данного класса препаратов, препятствующих развитию церебральной эмболии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17.
- Ter Telgte A, van Leijns EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387-98. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y
- Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
- Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, et al. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) — Lessons From the Animal Models. *Front Physiol*. 2019 Oct 24;10:1317. doi: 10.3389/fphys.2019.01317
- Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1252-8. doi: 10.1093/europace/eux220
- La Montagne PJ, Benzinger TLS, Morris JC, et al. OASIS-3: Longitudinal Neuroimaging, Clinical, and Cognitive Dataset for Normal Aging and Alzheimer Disease. *medRxiv*. 2019 Jan 1;2019.12.13.19014902. doi: 10.1101/2019.12.13.19014902
- Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*. 2019 Nov 15;202:116137. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116137. Epub 2019 Aug 29.
- Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan;89(1):6-13. doi: 10.1136/jnnp-2016-315457
- Zhuang Y, Zeng X, Wang B, et al. Cortical surface thickness in the middle-aged brain with white matter hyperintense lesions. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 17;9:225. doi: 10.3389/fnagi.2017.00225
- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1020-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381. Epub 2013 Feb 26.
- Petrault M, Ouk T, Petrault O, et al. Safety of oral anticoagulants on experimental brain microbleeding and cognition. *Neuropharmacology*. 2019 Sep 1;155:162-72. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.030. Epub 2019 May 24.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jul 1;5(4):480-6. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988. Epub 2012 Jul 10.
- Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2014 Feb 1;36(2):192-210.e20. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.12.011. Epub 2014 Feb 6.
- Grossmann K. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) for Therapeutic Targeting of Thrombin, a Key Mediator of Cerebrovascular and Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biomedicine*. 2022 Aug 4;10(8):1890. doi: 10.3390/biomedicine10081890
- Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009561. doi: 10.1161/JAHA.118.009561
- Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Feb 5;23(2):184-95. doi: 10.1093/europace/eaab192
- Mitchell A, Snowball J, Welsh TJ, et al. Prescribing of direct oral anticoagulants and warfarin to older people with atrial fibrillation in UK general practice: a cohort study. *BMC Med*. 2021 Aug 31;19(1):189. doi: 10.1186/s12916-021-02067-5

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.09.2022/25.11.2022/28.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00383. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-015-00383. 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.

Крупенин П.М. <https://orcid.org/0000-0001-5203-4497>
Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>
Напалков Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>
Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии

Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье приведено описание семейного случая редкого наследственного прионного заболевания — синдрома Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с верифицированной мутацией p.P102L в гене прионного белка PRNP. Клиническая картина была представлена прогрессирующей мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом, бульбарными нарушениями и полиневропатией, что позволило установить предварительный диагноз «аутосомно-доминантная спиноцереbellарная атаксия». В дальнейшем окончательный диагноз был верифицирован с использованием технологии массового параллельного секвенирования. Особенности данного наблюдения являются вариативный возраст дебюта в пределах одной семьи, в том числе необычно ранний возраст начала заболевания у пробанда (25 лет), отсутствие когнитивных нарушений, а также патологических изменений при проведении электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Обсуждается возможная модифицирующая роль полиморфизма в кодоне 129 гена PRNP (129Val) в формировании фенотипа заболевания, анализируются особенности клинической картины и методов диагностики данного синдрома.

Ключевые слова: синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера; прионный белок; ген PRNP; спиноцереbellарная атаксия; мутация.

Контакты: Евгений Петрович Нужный; enuzhny@mail.ru

Для ссылки: Нужный ЕП, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):63–66.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66

Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype

Nuzhnyi E.P., Abramychyeva N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

The article presents a description of the family case of rare hereditary prion disease — Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with a verified p.P102L mutation in the PRNP gene. The clinical picture was represented by progressive cerebellar ataxia, pyramidal signs, bulbar syndrome, and neuropathy, which made it possible to establish a preliminary diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. Subsequently, the final diagnosis was verified using the massive parallel sequencing technology. The features of this observation are the variable age of onset within the family, with the unusually early age of the disease onset in the proband (age of 25 years), the absence of cognitive impairment, as well as the absence of pathological changes in the electroencephalography and brain MRI study. The possible modifying role of polymorphism in codon 129 of the PRNP gene (129Val) in the disease phenotype formation, as well as the clinical findings and diagnostic methods of this syndrome are discussed.

Keywords: Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome; prion protein; PRNP gene; spinocerebellar ataxia; mutation.

Contact: Evgenii Petrovich Nuzhnyi; enuzhny@mail.ru

For reference: Nuzhnyi EP, Abramychyeva NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):63–66. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ; OMIM 137440) — крайне редкое фатальное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, относящееся к группе наследственных прионных заболеваний. Расчетная распространенность составляет 1–10 случаев на 100 млн населения, среди других прионных болезней СГШШ занимает промежуточное место между более распространенной болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) и более редкой фатальной семейной бессонницей [1, 2].

Причиной СГШШ являются мутации в гене прионного белка PRNP, наиболее частая мутация — замена пролина

на лейцин в 102-м положении полипептидной цепи (p.P102L) [3].

Клиническая картина СГШШ в классическом варианте представляет собой прогрессирующую мозжечковую атаксию с началом на четвертой-пятой декаде жизни, однако отмечается значительная вариативность возраста дебюта и клинических проявлений даже в пределах одной семьи [4]. По мере развития заболевания присоединяются когнитивные нарушения (деменция), пирамидный синдром, полиневропатия (гипорефлексия, амиотрофии, невропатические боли), реже наблюдаются эпилептические приступы, хореоатетоз, миоклонус. Медиана продол-

жительности жизни после начала заболевания составляет 7 лет, что дольше, чем при других прионных болезнях [3]. Тем не менее прогноз при СГШШ крайне неблагоприятен, а патогенетическая терапия до настоящего времени не разработана.

Представляем описание семейного случая СГШШ с клинической картиной прогрессирующей аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксии (СЦА). Получено письменное согласие пациента на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Пациент Е., 29 лет, ингуш, госпитализирован в Научный центр неврологии с жалобами на невозможность самостоятельно ходить, стоять и сидеть без опоры, дискоординацию в руках, похудание конечностей, слабость в ногах, нечеткость речи, поперхивание.

С 25 лет отмечаются неуклонно прогрессирующая неустойчивость при ходьбе, слабость и похудание мышц ног. С 27 лет передвигается в коляске, с 28 лет ухудшилась речь, появилось поперхивание при глотании жидкой пищи.

Семейный анамнез отягощен: аналогичные клинические проявления наблюдались у двух старших братьев (II:2 и II:3, заболели в 24 года и 25 лет, умерли в 35 и 36 лет соответственно), матери (II:2, заболела в 49 лет, умерла в 54 года), брата и сестры матери (II:4, II:5), а также у деда (I:2) по линии матери (см. рисунок).

Сопутствующие заболевания отрицает. В соматическом статусе — без особенностей.

В неврологическом статусе определялись двусторонний мидриаз, прерывистые медленные движения глаз с гиперметрией саккад, выраженная дизартрия и эпизодическая дисфагия с низким глоточным рефлексом. Язык по средней линии, с краевой гипотрофией. Умеренный проксимальный нижний парез; в руках и стопах сила сохранена. Мышечный тонус умеренно повышен в руках по смешанному типу (пластический, спастический), в ногах — грубый спастический гипертонус. Глубокие рефлексы оживлены, с расширением рефлексогенных зон, D=S, клonus стоп. Патологические стопные и кистевые знаки. Диффузные мышечные гипотрофии, преимущественно мышц ног. Грубая статико-локомоторная и динамическая

мозжечковая атаксия: координаторные пробы выполняет с выраженной дисметрией и интенционным тремором, титубация головы и туловища, самостоятельно не стоит, передвигается в кресле. Оценка по Шкале для обследования и оценки атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) — 30/40 баллов. Снижение вибрационной чувствительности на уровне стоп и коленей до 4–5 с, поверхностная чувствительность не нарушена. При нейропсихологическом тестировании выявлены трудности серийного счета (образование — 9 классов школы) и при выполнении графических проб (выраженная атаксия), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций пациент выполнил на 27/30 баллов.

Общеклинические анализы крови, мочи, электрокардиография — без патологии.

При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируется регулярный, симметричный, организованный корковый ритм, локальных изменений и пароксизмальных форм активности не выявлено.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (режимы T1-ВИ, T2-ВИ, T2 FLAIR, ДВИ): патологии не выявлено.

Стимуляционная электромиография: выявлены признаки легко выраженного нарушения проводимости дистальных отделов сенсорных и моторных нервов ног. При исследовании иглоукальным электродом признаков первично-мышечной, нейрональной патологии не выявлено.

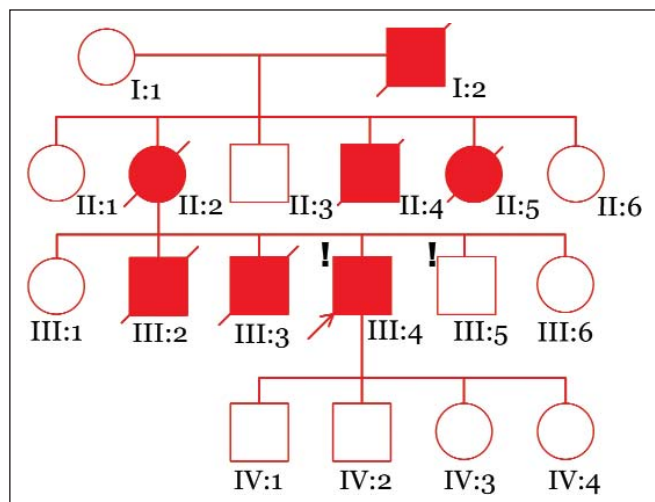
Таким образом, учитывая семейный анамнез (аутосомно-доминантный тип наследования), клиническую картину в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии, пирамидного синдрома, бульбарных нарушений и невропатии, был установлен предварительный диагноз «аутосомно-доминантная СЦА». Складывалось впечатление о наличии в данной семье феномена антиципации (уменьшение возраста дебюта симптомов в ряду поколений), что обычно свойственно «болезням экспансий», поэтому было проведено генотипирование микросателлитных экспансий в генах, ответственных за развитие наиболее частых форм аутосомно-доминантных СЦА (СЦА1, СЦА2, СЦА3, СЦА6, СЦА8, СЦА17, дентаторубропаллидолюисова атрофия) — экспансии микросателлитных повторов не обнаружены.

Следующим этапом диагностики было проведение массового параллельного секвенирования на секвенаторе Illumina MiSeq с использованием оригинальной таргетной панели, состоящей из 240 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний.

В результате панельного секвенирования была выявлена миссенс-мутация с.305C>T (p.P102L) во 2-м экзоне гена прионного белка PRNP (транскрипт NM_183079). Наличие мутации у пробанд подтверждено секвенированием по Сэнгеру. Данная мутация является мажорной и ранее неоднократно была описана в семьях с СГШШ [4]. Также был выявлен известный ранее полиморфизм гена PRNP с.385A>G (p.M129V) в гетерозиготном состоянии, однако его цис- или транс-положение определить не удалось ввиду недоступности для исследования ДНК других родственников.

Обсуждение

Впервые СГШШ был описан в 1936 г. в австрийской семье с медленно прогрессирующей мозжечковой атаксией и когнитивными нарушениями [5]. Молекулярная основа заболевания была определена в 1989 г., когда в двух семьях



Родословная пациента Е. (указан стрелкой)
Family tree of patient E. (arrow)

была обнаружена мутация p.P102L в гене *PRNP*, этот же вариант впоследствии был идентифицирован в исходной австрийской семье [6].

Морфологическим субстратом СГШШ являются прион-иммунореактивные амилоидные включения, реактивный астроглиоз и, в большинстве случаев, губчатая энцефалопатия в различных отделах головного мозга (кора больших полушарий и мозжечка, базальные ядра) [7]. Мутация p.P102L является наиболее частой при СГШШ, другими, более редкими, вариантами являются миссенс- и нонсенс-замены, расположенные в кодонах 105, 117, 131, 187, 198, 202, 212, 217 и 232, а также изменение числа копий октапептидных повторов гена *PRNP* [8].

Выявленная нами семья является третьим описанием СГШШ в России, два других случая верифицированы сотрудниками Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. В 2008 г. Е.Л. Дадали и соавт. опубликовали описание семейного случая СГШШ, обусловленного мутацией p.A117V со сходной клинической картиной [9]. В 2017 г. Г.Е. Руденская и соавт. описали семью с мутацией p.P102L, однако в клинической картине пирамидный синдром превалировал над атаксией, дифференциальная диагностика проводилась с наследственными спастическими параплегиями [10].

Клинический фенотип СГШШ, связанный с мутацией p.P102L, также является весьма полиморфным. А. Tesar и соавт. [4] проанализировали 94 опубликованных случая СГШШ, ассоциированных с мутацией p.P102L, и выделили четыре основных варианта: 1) классический СГШШ; 2) СГШШ с арефлексией и парестезиями, поздним присоединением атаксии и деменции; 3) СГШШ с фенотипом БКЯ, быстрым прогрессированием атаксии и деменции; 4) СГШШ с «чистой» деменцией, ранним началом и поздним присоединением атаксии.

Кроме того, в литературе описаны варианты СГШШ с клинической картиной ДОФА-чувствительного паркинсонизма [11], мультисистемной атрофии [12], прогрессирующего надъядерного паралича и кортикобазального синдрома [13], с атрофией зрительных нервов и глухотой [14].

Распространенный полиморфизм в положении 129 [метионин (М) или валин (V)] прионного белка (PrP) рассматривается как модификатор течения и клинической картины прионных болезней, но сам по себе не является причиной их развития. Ранее сообщалось о значительной фенотипической гетерогенности среди пациентов с одной и той же мутацией в гене *PRNP*, и основным модифицирующим фактором в настоящий момент считается как раз генотип в 129-м кодоне [15]. Практически во всех случаях СГШШ выявляется генотип 102L-129M [4]. В представленном нами случае выявлен крайне редкий генотип 102L-129V, что могло привести к формированию атипичного фенотипа с ранним началом заболевания, отсутствием когнитивных нарушений, а также нормальными результатами ЭЭГ и МРТ го-

лового мозга. Кроме того, возможны разные комбинации мутантного аллеля 102L и полиморфизмов 129M/129V в данной семье, что привело к различиям в возрасте дебюта у больных родственников и ложному представлению о наличии феномена антиципации.

Основным методом диагностики СГШШ является секвенирование гена *PRNP* (по Сэнгеру или методами массового параллельного секвенирования). МРТ головного мозга, ЭЭГ и биомаркеры цереброспинальной жидкости обычно не обладают такой же чувствительностью и специфичностью, как при БКЯ. На ЭЭГ у больных с СГШШ обычно выявляется неспецифическое замедление коркового ритма, а биомаркеры цереброспинальной жидкости (белок 14-3-3, нейронспецифическая энолаза и тау-протеин) чаще всего находятся в пределах референсных значений [16, 17]. При проведении МРТ головного мозга у некоторых пациентов с СГШШ могут выявляться типичные нейровизуализационные признаки, свойственные обычно БКЯ (гиперинтенсивность базальных ядер, таламусов, реже — коры больших полушарий в режиме T2-FLAIR и на диффузионно-взвешенных изображениях), однако в большинстве случаев по мере прогрессирования заболевания обнаруживают неспецифические атрофические изменения головного мозга [15]. В настоящее время считается, что только новый тест RT-QuIC (индуцированная вибрацией конверсия в реальном времени) может иметь относительно высокую чувствительность (около 90%) для диагностики СГШШ, обусловленного мутацией p.P102L [18]. Данный тест позволяет проводить детекцию накопления амилоидной формы PrP в биологических образцах в режиме реального времени. В настоящее время RT-QuIC считается наиболее адекватной диагностической процедурой для выявления сверхмалых концентраций мутантного PrP в биологических образцах [19], однако в реальной клинической практике он пока малодоступен.

На сегодняшний день не существует методов лечения СГШШ с доказанной эффективностью — все случаи данного заболевания являются фатальными. Проводятся необходимые паллиативные и симптоматические мероприятия, а также медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

Таким образом, диагностика СГШШ основывается на анализе семейного анамнеза, клинической картины и инструментальных методов (ЭЭГ, МРТ головного мозга). «Золотым стандартом» верификации диагноза является обнаружение мутации в гене прионного белка *PRNP* с использованием методов прямого секвенирования по Сэнгеру или технологий массового параллельного секвенирования. Своевременная постановка диагноза позволяет определить прогноз заболевания и проводить медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях (включая профилактику повторных случаев у родственников путем пренатальной и преимплантационной диагностики).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al; EUROCD. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet.* 2005 Nov;118(2):166-74. doi: 10.1007/s00439-005-0020-1. Epub 2005 Nov 15.
- Шпилюкова ЮА, Селиверстов ЮА, Нужный ЕП. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(4):88-95. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.12 [Shpilukova YuA, Seliverstov YuA, Nuzhny EP. A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids.

Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(4):88-95. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.12 (In Russ.)].

3. Smid J, Studart A Neto, Landemberger MC, et al. High phenotypic variability in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):331-8. doi: 10.1590/0004-282X20170049

4. Tesar A, Matej R, Kukul J, et al. Clinical variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Ann Neurol*. 2019;86(5):643-52. doi: 10.1002/ana.25579

5. Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker J. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol*. 1936;154:736-62.

6. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann–Sträussler syndrome. *Nature*. 1989;338(6213):342-5. doi: 10.1038/338342a0

7. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. *Semin Neurol*. 2019;39(4):428-39. doi: 10.1055/s-0039-1687841

8. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):387-97. doi: 10.1054/jocn.2001.0919

9. Дадали ЕЛ, Шагина ОА, Поляков АВ. Прионная болезнь Герстмана–Штрасслера: описание семейного случая. *Медицинская генетика*. 2008;9(75):45-8. [Dadali EL, Schagina OA, Polyakov AV. Prion Gerstmann–Sträussler disease: a description of a family case. *Medicinskaya genetika* = *Medical Genetics*. 2008;9(75):45-8 (In Russ.)].

10. Руденская ГЕ, Кадникова ВА, Коновалов ФА и др. Наследственные спастические параличи и генокопии: современные возможности диагностики. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса*. Москва; 2017. С. 263-6.

[Rudenskaya GE, Kadnikova VA, Konovalov FA, et al. Hereditary spastic paraplegias and genocopies: up-to-date diagnostic possibilities. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy. Rukovodstvo dlya vrachey po materialam IV Natsional'nogo kongressa* [Parkinson disease and movement disorders: guide for doctors on VI National Congress materials]. Moscow; 2017. P. 263-6 (In Russ.)].

11. Plate A, Benninghoff J, Jansen GH, et al. Atypical parkinsonism due to a D202N Gerstmann–Sträussler–Scheinker prion protein mutation: first *in vivo* diagnosed case. *Mov Disord*. 2013 Feb;28(2):241-4. doi: 10.1002/mds.25188

12. Baiardi S, Rizzi R, Capellari S, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PRNP p.D202N) presenting with atypical parkinsonism. *Neurol Genet*. 2020;6(2):e400. doi: 10.1212/NXG.0000000000000400

13. Ribosa-Nogue R, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease presenting with atypical parkinsonism, but typical magnetic resonance imaging findings of prion disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;3(1):93-5. doi: 10.1002/mdc3.12228

14. Keuss SE, Ironside JW, O'Riordan J. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with atypical presentation. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220907. doi: 10.1136/bcr-2017-220907

15. Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008;131(10):2632-46. doi: 10.1093/brain/awn202

16. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology*. 2006;67(4):637-43. doi: 10.1212/01.wnl.0000230159.67128.00

17. Брутян АГ, Корепина ОС, Абрамова АА, Белякова-Бодина АИ. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельда–Якоба. *Нервные болезни*. 2019;4(4):24-31. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12133

[Brutyanyan AG, Korepina OS, Abramova AA, Belyakova-Bodina AI. The role of electroencephalography in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Nervnyye bolezni* = *Nervous Diseases*. 2019;4(4):24-31. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12133 (In Russ.)].

18. Sano K, Satoh K, Atarashi R, et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One*. 2013;8(1):e54915. doi: 10.1371/journal.pone.0054915

19. Кальнов СЛ, Верховский ОА, Цибезов ВВ и др. Прижизненная диагностика прионных болезней. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):326-34. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3 [Kal'nov SL, Verkhovskiy OA, Tsibezov VV, et al. Problems of ante mortem diagnostics of prion diseases. *Voprosy virusologii* = *Problems of Virology*. 2020;65(6):326-34. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.08.2022/07.10.2022/15.10.2022

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.

Нужный Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Абрамычева Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9419-115>

Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение)

Сафиулина Э.И.¹, Зиновьева О.Е.², Щеглова Н.С.¹, Рамеев В.В.³,
Сурнина З.В.⁴, Никитина Е.Н.⁵, Воробьева О.А.⁶

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ³кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва; ⁵ГАОУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону;

⁶ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург

^{1,2}Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4;

⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ⁵Россия, 344000, Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127;

⁶Россия, 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, 32

Наследственный транстиретиновый амилоидоз относится к группе заболеваний с аутосомно-доминантным типом передачи и гетерогенной клинической картиной, которая зависит от вида мутации гена транстиретина. Лептоменингеальная форма является редким фенотипическим вариантом амилоидоза с преимущественным поражением оболочек головного и спинного мозга, а также кортикальных оболочечных сосудов. Основным проявлениям данного фенотипа относят цефалгический синдром, эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения, нарушение слуха, эпилептические приступы, прогрессирующие когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, нарушение сознания и др. В статье приведено описание клинического случая выявления амилоидогенной мутации Ala45Thr с наследственным семейным анамнезом и типичными проявлениями лептоменингеального амилоидоза в дебюте заболевания, а также нарушением функции почек. При нейровизуализации с контрастным усилением обнаружено характерное утолщение оболочек спинного мозга, обусловленное отложением амилоидных масс.

Ключевые слова: лептоменингеальный амилоидоз; транстиретиновый наследственный амилоидоз; мутация гена транстиретина.

Контакты: Эльвира Ирековна Сафиулина; surovast@yandex.ru

Для ссылки: Сафиулина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Щеглова НС и др. Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-67-72

Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation)

Safiulina E.I.¹, Zinovieva O.E.², Shcheglova N.S.¹, Rameev V.V.³, Surnina Z.V.⁴, Nikitina E.N.⁵, Vorobieva O.A.⁶

¹Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, ²Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, and ³Department of Internal Diseases, Professional Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow;

⁵Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don; ⁶National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg

^{1,2}11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 4, Moscow 119021, Russia; ⁴11A, B, Rossolimo St.,

Moscow 119021, Russia; ⁵127, Pushkin St., Rostov-on-Don 344000, Russia; ⁶32, Slavy Prosp., St. Petersburg 192071, Russia

Hereditary transthyretin amyloidosis belongs to a group of diseases with an autosomal dominant type of transmission and a heterogeneous clinical picture, which depends on the type of transthyretin gene mutation. The leptomeningeal form is a rare phenotypic variant of amyloidosis with a predominant involvement of brain and spinal cord meninges, as well as cortical meningeal vessels. The main manifestations of this phenotype include cephalalgic syndrome, episodes of acute cerebrovascular accident, hearing impairment, epileptic seizures, progressive cognitive impairment reaching the degree of dementia, impaired consciousness, etc. The article describes a clinical case of revealing of amyloidogenic mutation Ala45Thr with a hereditary family history and typical manifestations of leptomeningeal amyloidosis at the onset of the disease, as well as impaired renal function. Neuroimaging with contrast enhancement revealed a characteristic thickening of the meninges of the spinal cord due to the deposition of amyloid masses.

Keywords: leptomeningeal amyloidosis; transthyretin hereditary amyloidosis; mutation in the transthyretin gene.

Contact: Elvira Irekovna Safiulina; surovast@yandex.ru

For reference: Safiulina EI, Zinovieva OE, Shcheglova NS, et al. Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):67–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-67-72

Наследственный транстретиновый амилоидоз (hATTR) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта и других органов, в основе патогенеза которого лежит отложение в межклеточном пространстве патологического белка — амилоида. hATTR выявлен более чем в 30 странах, причем существуют эндемичные зоны, такие как Португалия, Швеция, Япония, где распространенность может варьировать от 0,91–204 случаев на 1 млн населения до 3,8–1631 случая в отдельных субрегионах [1–4]. В Российской Федерации эпидемиология данной формы амилоидоза до конца не изучена, однако с появлением генетического тестирования и улучшением диагностики частота встречаемости за последние десятилетия выросла с 1 до 8% среди пациентов с системным амилоидозом, что приближается по своему значению к среднеевропейским данным [5]. На сегодняшний день в мире насчитывается около 50 тыс. зарегистрированных случаев hATTR [6].

В качестве причины заболевания рассматривается мутация в гене белка транстретина (18q12.1), осуществляющего транспорт ретинола и тироксина. Основным источником синтеза транстретина в организме является печень, а также сосудистые сплетения боковых желудочков головного мозга и пигментный слой сетчатки глаза [7]. Механизм передачи наследственного амилоидоза — аутомно-доминантный, однако описаны и спорадические случаи. В результате мутации изменяется конформация транстретина, белок становится нестабильным и распадается на отдельные субъединицы (мономеры) [1, 8]. Путем полимеризации мономеры собираются в нерастворимые структуры — амилоидные фибриллы, которые откладываются в межклеточном пространстве. К основным механизмам повреждения окружающей ткани относят сдавление и нарушение структуры вследствие «масс-эффекта», ишемии из-за отложения амилоидных масс в стенках сосудов и непосредственное цитотоксическое действие промежуточных продуктов образования амилоида [1].

Клиническая картина и течение hATTR весьма вариабельны и зависят от типа мутации гена транстретина, возраста дебюта и этнического происхождения пациента. В настоящее время описано более 160 мутаций гена транстретина, причем наиболее распространенной и изученной в мире является Val50Met (прежнее название — Val30Met), на которую приходится около 50% случаев наследственного амилоидоза [9].

В зависимости от преобладания поражения того или иного органа или системы условно выделяют три основных фенотипа заболевания: 1) hATTR-амилоидная невропатия; 2) hATTR-амилоидная кардиомиопатия; 3) hATTR-лептоменингеальный амилоидоз. Существует ряд мутаций, при наличии которых выявляется определенная фенотипическая картина. Например, для неврологического варианта характерны мутации Val50Met, Leu78His, Ile104Ser, Tyr134His; для кардиологического — Val122Ile, Leu131Met, Pro44Ser, Glu112Lys; для лептоменингеального — Leu32Pro, Asp38Gly, Ala45Thr, Val50Gly [3, 7, 9].

Редко встречающаяся лептоменингеальная форма наследственного амилоидоза вызвана синтезом дестабилизированного транстретина сосудистыми сплетениями желудочков мозга с последующим отложением амилоидных фи-

брил в оболочках головного и спинного мозга и в стенках мелких кортикальных оболочечных сосудов. Впервые данный фенотип был описан в 1980 г. американским неврологом Н. Gonen и соавт. [10], которые обобщили клинические случаи пациентов с hATTR с признаками поражения центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время в мировой литературе представлено около 72 случаев с данным фенотипом заболевания, среди которых наиболее часто встречаются следующие мутации: Asp38Gly, Tyr89His и Val50Met, характерные для европейской (60%), американской (33,3%) и японской (26,7%) популяций. Примечательно, что только при мутациях Val50Gly и Gly53Arg описаны признаки поражения ЦНС без развития кардиомиопатии, периферической соматической и автономной невропатии [7, 10].

К основным клиническим проявлениям лептоменингеального амилоидоза относятся: цефалгический синдром, двигательные и чувствительные нарушения по центральному типу, повторные эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), прогрессирующие когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, обструктивная гидроцефалия, эпилептические приступы, нарушения сознания вплоть до комы, краниальная невропатия (поражение VIII пары черепных нервов), поперечный миелит, мозжечковая атаксия [10–14]. В случае вовлечения в патологический процесс органа зрения рассматривается окулолептоменингеальная форма заболевания. Примечательно, что, в отличие от других фенотипических форм, при которых встречаются разнообразные симптомы поражения глазных яблок, для окулолептоменингеальной формы характерно в основном помутнение стекловидного тела.

Приводим клинический случай пациентки с лептоменингеальным фенотипом hATTR, подтвержденный генетическим и морфологическим методами.

Пациентка У., 36 лет, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на периодические головные боли давящего характера, которые достигали интенсивности 8–9 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли и сопровождалась тошнотой, иногда рвотой; снижение слуха на правое ухо; выраженную неустойчивость, пошатывание при ходьбе; ощущение «онемения» и слабость в ногах; недержание мочи, кала; периодические болезненные судороги мышц конечностей, отеки ног.

По данным наследственного анамнеза известно, что мать пациентки умерла в возрасте 47 лет, страдала головной болью, сопровождающейся тошнотой и рвотой, прогрессирующей хронической болезнью почек. Впоследствии при нефробиопсии обнаружен амилоид, отсроченное иммуногистохимическое исследование с антителами к транстретину выявило экспрессию TTR у матери пациентки. Дядя со стороны матери также страдал хронической болезнью почек, умер в возрасте 40 лет при явлениях прогрессирующей почечной недостаточности [15].

Из сопутствующих заболеваний у пациентки ранее выявляли: мигрень без ауры; синусовую тахикардию, аутоиммунный тиреодит (медикаментозная компенсация), железодефицитную анемию, дислипидемию и правостороннюю нейро-сенсорную тугоухость 4-й степени.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентку с детства беспокоили частые приступы головной боли давяще-

го характера, сопровождающиеся тошнотой, достигающие 8–9 баллов по ВАШ. Ранее головная боль купировалась цитрамоном. С течением времени интенсивность и частота головной боли нарастали. В настоящее время беспокоит ежедневная головная боль давящего характера интенсивностью 3–4 балла по ВАШ, эпизодически достигающая 8–9 баллов по ВАШ и сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Имеющийся цефалгический синдром рассматривался в рамках мигрени без ауры. В 2008 г. впервые развился приступ системного головокружения, сопровождающийся тошнотой, многократной рвотой, который длился около 3–4 ч. Была госпитализирована в неврологическое отделение, где проводилась метаболическая терапия с последующим улучшением состояния. В 2010 г. пациентка стала отмечать изменение походки, появились жалобы на чувство «онемения» в ногах. Через год повторился приступ системного головокружения, который длился около 10 ч и сопровождался тошнотой и рвотой. Проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, данных, свидетельствующих о наличии ОНМК, получено не было. В 2014 г. консультирована эндокринологом: установлен субклинический гипотиреоз (по настоящее время принимает эутирокс 125 мкг). В 2017 г. пожаловалась на остро возникший «звон в правом ухе», повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст., многократную рвоту. Данные жалобы сохранялись в течение 2–3 дней, а через месяц пациентка отметила, что отсутствует слух на правое ухо. Консультирована сурдологом, по результатам аудиометрии выявлена сенсоневральная тугоухость 4-й степени справа. В 2017 г. находилась на обследовании в неврологическом отделении, по данным медицинской документации, выявлены нижний парапарез до 4 баллов, оживление сухожильных рефлексов в руках и ногах. МРТ головы: без патологии, МРТ шейного отдела: выявлен очаг на уровне C_{VI–VII}. Обсуждался диагноз сосудистой миелопатии. Тогда же в суточном анализе мочи отмечались повышение уровня белка (1,3 г/л), микрогематурия. Заподозрен системный амилоидоз, проявляющийся нефротическим синдромом. В 2017 г. проведена нефробиопсия — при окраске конго красным выявлены амилоидные отложения. Были исключены AA- и AL-амилоидоз [15]. Взят генетический анализ на наличие мутации гена транстиретины, выявлена амилоидогенная мутация Ala45Thr. Аналогичная мутация выявлена у сына пациентки 16 лет, родной сестры 34 лет и брата 32 лет. В это же время проведена эхокардиография — признаков амилоидной кардиомиопатии не обнаружено. В 2018 г. у наблюдаемой пациентки присоединились нарушения мочеиспускания (периодическое недержание мочи), дефекации, прогрессировала слабость в нижних конечностях. Для дальнейшего дообследования пациентка была направлена в неврологическое отделение Клиники нервных болезней Сеченовского Университета.

При оценке соматического статуса обращали на себя внимание бледность кожных покровов, отеки обеих ног. Выраженное снижение слуха на правое ухо. Сила в проксимальных и дистальных отделах рук — 5 баллов, в проксимальных отделах ног — 5 баллов, снижение силы в дистальных отделах ног до 4 баллов. Повышение мышечного тонуса в ногах по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с рук, с ног высокие, с расширением рефлексогенных зон, D=S. Клонусы стоп. Патологические рефлексы Тренера, Гофмана, Бабинского с обеих сторон. Координаторные пробы (пальценосовую, пяточно-коленную, пальце-молоточковую, пробы на дисметрию, дисдиадохикинез) выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга с от-

крытыми и закрытыми глазами устойчива. Болевая гипестезия в стопах. Глубокая чувствительность в верхних и нижних конечностях сохранена. Нарушение тазовых функций: нейрогенный мочевой пузырь (недержание и императивные позывы на мочеиспускание), периодическое недержание кала.

Пациентке проведена ортостатическая проба, которая была расценена как отрицательная.

Лабораторные анализы: общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина до 92 г/л (норма — 117–180); цветовой показатель 0,7 (норма — 0,8–1,05); повышение СОЭ до 64 мм/ч (норма — 2–20). Общий анализ мочи: повышение уровня белка до 2,8 г/л. В биохимическом анализе крови — снижение уровня альбумина до 31,2 г/л (норма — 32–48), повышение уровня холестерина до 17,01 ммоль/л (норма — 3,2–5,6). Общий анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): бесцветная, прозрачность полная, уровень белка — 0,41‰ (норма — 0,16–0,3‰), глюкоза — 69 мг% (норма — 40–60 мг%), цитоз — 1 клетка в 1 мм³ (норма — 0–5), микроскопия — три лимфоцита и один нейтрофил.

Проведенные инструментальные обследования: электрокардиография — синусовый ритм; частота сердечных сокращений — 74 удара в минуту.

Сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом: в области сердца определяется диффузное накопление индикатора с нечеткой границей, с коэффициентом накопления 1,23 по сравнению с контралатеральной референсной областью. Аномальных очагов накопления пирофосфата иных локализаций не отмечено.

Электронейромиография: компрессия правого срединного нерва в области карпального канала; при исследовании нервов нижних конечностей проводимость в проксимальных и дистальных отделах моторных волокон, а также по быстропроводящим сенсорным волокнам не нарушена, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов — в пределах нормы.

Количественное сенсорное тестирование: выявлено повышение порогов температурной тепловой чувствительности на уровне L_V и S_R, холодовой чувствительности на уровне C_{VI}, L_V и S_R, что может свидетельствовать о диффузном вовлечении в патологический процесс тонких волокон нервов как верхних, так и нижних конечностей (см. таблицу).

Лазерная конфокальная микроскопия нервов роговицы (ЛКМР): при оценке нервных волокон роговицы обращали на себя внимание многочисленные ответвления от основных нервных стволов (рис. 1).

МРТ спинного мозга с внутривенным контрастированием: исследование проведено в аксиальной и сагитальной проекциях в режиме T1 с внутривенным контрастным усилением (Магневист 0,5 ммоль/мл, 20 мл). На полученных изображениях после введения контрастного вещества определяется накопление его по оболочкам на уровне от продолговатого мозга и до конуса. Заключение: накопление контрастного вещества по оболочкам головного и спинного мозга в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника (рис. 2).

Консультация офтальмолога: Vis OD = 1,0; Vis OS = 1,0. Внутриглазное давление OD = 17,0; OS = 19,0. OU: роговица прозрачная; передняя камера средней глубины, влага прозрачная; радужка структурная; зрачок круглый, в центре, реакция на свет живая; хрусталик прозрачный. Глазное дно: OU диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Макулярный рефлекс сохранен, слева в макуле единичные сухие друзы. Ход и калибр сосудов без особенностей.

Консультация нефролога (д.м.н. В.В. Рамеев): у пациентки с доказанным транстретиновым амилоидозом сохраняются полиневропатия, нефропатия с тенденцией к усугублению нефротического синдрома, высоким риском формирования терминальной стадии хронической болезни почек.

Клинический диагноз: наследственный транстретиновый амилоидоз с поражением центральной, периферической соматической и автономной нервной системы, почек. Мутация Ala45Thr в гетерозиготном состоянии. Пациентке рекомендован прием тафамидиса в дозе 20 мг/сут пожизненно. Ввиду выраженной анемии назначено лечение железосодержащими препаратами. С целью предотвращения отеков в рамках нефротического синдрома пациентке было указано на необходимость строгого соблюдения малосолевой диеты, прием верошпирона 50–100 мг/сут.

Обсуждение

Представленный клинический случай является иллюстрацией редкого фенотипа hATTR — лептоменингеального амилоидоза с типичной мутацией Ala45Thr гена транстретина.

Результаты количественного сенсорного тестирования пациентки У., 36 лет

Results of quantitative sensory testing of the patient U., 36 years old

Область исследования	Порог холодовой чувствительности (CDT), °C		Порог тепловой чувствительности (WDT), °C	
	порог пациента	референсные значения, min–max*	порог пациента	референсные значения, min–max*
Тыл левой стопы медиально (L _v)	0,5	26,9–33,4	42,8	30,6–41,9
Тыл левой стопы латерально (S _l)	0,1	26,9–33,4	44,8	30,6–41,9
Возвышение большого пальца кисти слева (C _{vl})	26,2	28,7–32,1	34,1	32,4–34,9

Примечание. * — для лиц от 30 до 39 лет.

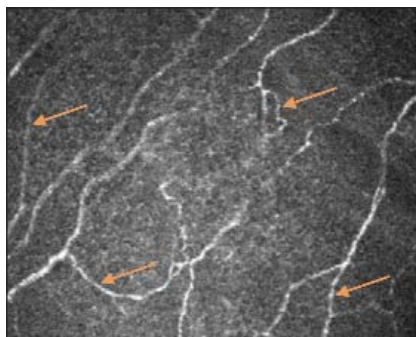


Рис. 1. Снимок тонких нервов роговицы пациентки У., 36 лет, полученный с помощью ЛКМР (стрелками указаны ответвления от основных нервных стволов)
Fig. 1. An image of cornea thin nerves of the patient U., 36 years old, obtained using laser confocal microscopy of the cornea nerves (arrows indicate branches from the main nerve trunks)



Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника с контрастным усилением. Пациентка У., 36 лет (стрелками указано утолщение и накопление контрастного вещества мозговыми оболочками)
Fig. 2. MRI of the cervical spine with contrast enhancement. Patient U., 36 years old (arrows indicate thickening and accumulation of contrast agent in the meninges)

Особый интерес представляет анамнез заболевания: с подросткового возраста пациентку беспокоили интенсивные головные боли, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Изначально имеющийся цефалгический синдром рассматривался в рамках первичной комплексной головной боли (головной боли напряжения и мигрени без ауры), принимая во внимание дебют заболевания в подростковом возрасте и данные наследственного анамнеза (аналогичные головные боли у матери). Однако, учитывая усиление интенсивности, продолжительности и частоты головной боли с течением времени, можно обсуждать присоединение вторичного цефалгического синдрома как одного из проявлений лептоменингеального амилоидоза. По данным литературы, аналогичные симптомы наблюдались во многих семьях с указанным фенотипом: мигреноподобные головные боли были описаны у членов семьи итальянского происхождения с доказанной мутацией Phe64Ser гена транстретина; у членов венгерской семьи с мутацией Asp38Gly, которые предъявляли жалобы на приступы головной боли с головокружением, тошнотой и многократной рвотой, с преходящей диплопией и транзиторной глобальной амнезией [13, 16, 17]. Одной из причин головной боли может быть обструктивная гидроцефалия, морфологической основой которой является нарушение эпендимальной выстилки желудочков и пролиферация астроцитов с формированием эпендимальных грануляций с отложением в них амилоида, в том числе в стенках сосудов, что вызывает нарушение ликвородинамики [10]. В наблюдаемом случае данных, свидетельствующих о наличии гидроцефалии, получено не было.

Принимая во внимание дебют заболевания в молодом возрасте, признаки поражения ЦНС (спастический нижний парапарез с тазовыми нарушениями), проводилась дифференциальная диагностика с демиелинизирующим заболеванием. Пациентке неоднократно проводилась МРТ головы, шейного, грудного отделов позвоночника, однако характерных очаговых нарушений с диссеминацией во времени и пространстве получено не было. Выявленный ранее очаг на уровне C_{VI–VII}, вероятно, следует рассматривать как результат нарушения кровоснабжения спинного мозга, обусловленный отложением амилоида в стенках мелких сосудов и капилляров с их дальнейшей окклюзией. Также для пациентов с лептоменингеальным фенотипом характерны повторные ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу. Следует отметить, что амилоидные отложения приводят к гибели нейронов и развитию атрофического процесса в головном мозге, что становится в перспективе причиной когни-

тивных нарушений [10]. В приведенном клиническом случае когнитивные функции были сохранены.

В период пребывания пациентки в стационаре проведена МРТ шейного и грудного отдела с контрастным усилением, где были обнаружены характерные для транстиретинового амилоидоза радиологические признаки в виде утолщения оболочек головного и спинного мозга с накоплением контрастного вещества. Утолщение оболочек при амилоидозе связано с пролиферацией соединительной ткани и диффузным отложением амилоидных депозитов в стенках сосудов, вызывающим уменьшение субарахноидального пространства. Данные изменения являются дополнительной причиной для нарушения кровоснабжения и компрессии спинного мозга и корешков. Наиболее выраженное утолщение оболочек наблюдается в области ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга. Помимо утолщения оболочек, описаны клинические случаи повышения сигнала в режиме FLAIR от паренхимы головного мозга в височных областях вследствие поражения церебральных сосудов, а также, в режиме градиентного эха, — признаки поверхностного гемосидероза в области мозжечка вследствие повторных микрокровоизлияний [7, 11, 12, 18, 19].

При исследовании ЦСЖ пациентки обращало на себя внимание небольшое превышение уровня белка. По данным литературы, у пациентов с лептоменингеальным фенотипом зачастую выявлялись повышенный уровень белка вплоть до ксантохромии, плеоцитоз. На более поздних стадиях заболевания гиперпротеинария нарастает (>1 г/л), что связано с увеличением концентрации преальбумина в ЦСЖ [13, 17].

К характерным для лептоменингеального амилоидоза симптомам, которые выявлялись у наблюдаемой пациентки, относится нейросенсорная тугоухость, связанная, как правило, с поражением корешка VIII пары черепных нервов. Основным механизмом поражения нерва является периферическое отложение амилоида, приводящее прежде всего к ишемизации ствола нерва. Симптоматика может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Помимо слухового нерва, описано поражение тройничного, лицевого нервов; по аналогии с краниальными нервами, отмечается также вовлечение в патологический процесс спинномозговых корешков с развитием клинической картины радикулопатии, плексопатии [7, 10, 12, 14, 16, 17].

При клиническом неврологическом осмотре наблюдаемой пациентки обращало на себя внимание наличие полиневропатического синдрома в нижних конечностях, который не подтвердился данными электронейромиографического исследования. В то же время количественное сенсорное тестирование выявило поражение тонких волокон нервов как верхних, так и нижних конечностей. При ЛКМР выявлялась выраженная извитость нервных волокон роговицы, что также подтверждало наличие поражения тонких нервных волокон. Примечательно, что для лептоменинге-

ального фенотипа не характерно грубое поражение периферических нервов конечностей, что подтверждает приведенный клинический случай. Таким образом, у пациентки можно выделить следующие неврологические синдромы:

- 1) центральный нижний парапарез, рефлекторный пирамидный синдром;
- 2) полиневропатический тип расстройств чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей;
- 3) периферическая автономная недостаточность в виде нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, нейрогенного мочевого пузыря, нарушения дефекации;
- 4) поражение VIII нерва справа.

Помимо неврологических нарушений, к факторам, свидетельствующим о прогрессирующем течении заболевания у пациентки, относятся нефропатия с дальнейшей тенденцией к усугублению нефротического синдрома и железодефицитная анемия, связанная с обильными менструациями. Выявляемая гиперхолестеринемия обусловлена синтетической активностью печени в условиях необходимости компенсации онкотического давления крови из-за выраженной потери альбумина.

Для исключения поражения миокарда пациентке проводилась сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом, где коэффициент накопления по сравнению с контралатеральной референсной областью (H/Ci) составил 1,23, что является неопределенным значением, так как в качестве ориентировочной пороговой величины H/Ci для определения TTR-амилоидоза принято значение $\geq 1,5$. При эхокардиографии не получено данных, свидетельствующих об утолщении стенок сердца. Таким образом, достоверных данных о наличии амилоидной кардиомиопатии получено не было.

Заключение

Представленный случай является примером редкого фенотипа hATTR. В течение длительного времени генез многих неврологических симптомов, с которых дебютировал лептоменингеальный амилоидоз, оставался неясным. Примечательно, что неврологические симптомы рассматривались независимо друг от друга и представлялись самостоятельными нозологиями (нейросенсорная тугоухость, первичная головная боль, сосудистая миелопатия). Важную роль в постановке диагноза сыграло наличие прогрессирующей нефропатии, выявленной у пациентки и ее близких родственников. Поиск причин нефротического синдрома послужил основанием для проведения нефробиопсии, выявившей отложения амилоида, и последующего молекулярно-генетического исследования, подтвердившего наличие мутации Ala45Thr гена транстиретины. Дальнейший анализ клинических соматических и неврологических синдромов, а также результатов МРТ с контрастным усилением позволил объединить их в единую картину лептоменингеального амилоидоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сафиуллина ЭИ, Зиновьева ОЕ, Рамеев ВВ и др. Поражение периферической нервной системы при системном амилоидозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):12-8.

- [Safiullina EI, Zinovieva OE, Rameev VV, et al. Damage to the peripheral nervous system in systemic amyloidosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):12-8 (In Russ.).]

2. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):111-2. doi: 10.1080/13506129.2017.1292903

3. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724. Epub 2015 Jan 20.
4. Рамеев ВВ. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза. *Manage pain*. 2018;(1):20-4. [Rameev VV. Modern methods of diagnosis and treatment of transthyretin hereditary amyloidosis. *Manage pain*. 2018;(1):20-4 (In Russ.)].
5. Рамеев ВВ. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза: Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2020. 228 с. [Rameev VV. *Sistemnyy amiloidoz na sovremennoy etape: rol' porazheniya pochek v progressirovaniy zabolevaniya, puti optimizatsii diagnostiki i uluchsheniya prognoza: Dis. ... dokt. med. nauk* [Systemic amyloidosis at the present stage: the role of kidney damage in the progression of the disease, ways to optimize diagnosis and improve prognosis: Dissertation of the Doctor of Medical Sciences]. Moscow; 2020. 228 p. (In Russ.)].
6. Yaras A, Gertz MA, Dasgupta NR, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*. 2019 Aug;60(2):169-75. doi: 10.1002/mus.26515. Epub 2019 Jun 13.
7. Qin Q, Wei C, Piao Y, et al. Current Review of Leptomeningeal Amyloidosis Associated With Transthyretin Mutations. *Neurologist*. 2021 Sep 7;26(5):189-95. doi: 10.1097/NRL.0000000000000337
8. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;44:6-15. [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012;44:6-15 (In Russ.)].
9. Адян ТА, Поляков АВ. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12-25. [Adyan TA, Polyakov AV. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(4):12-25 (In Russ.)].
10. Goren H, Steinberg MC, Farboody GH. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. *Brain*. 1980 Sep;103(3):473-95. doi: 10.1093/brain/103.3.473
11. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1051-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af
12. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Report of a new family with unusual features. *Arch Neurol*. 1988 Oct;45(10):1118-22. doi: 10.1001/archneur.1988.00520340072015
13. Roe RH, Fisher Y, Eagle RC Jr, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. *Ophthalmology*. 2007 Nov;114(11):e33-7. doi: 10.1016/j.opht.2007.07.007
14. Mathieu F, Morgan E, So J, et al. Oculoleptomeningeal Amyloidosis Secondary to the Rare Transthyretin c.381T>G (p.Ile127Met) Mutation. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:190-3. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.096. Epub 2017 Dec 23.
15. Никитина ЕН, Воробьева ОА. Семейный транстиретиновый амилоидоз: мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи. *Нефрология и диализ*. 2018;20(3):312-23. [Nikitina EN, Vorobyeva OA. Familial transthyretin amyloidosis: a mini-review and description of three cases among members of the same family. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2018;20(3):312-23 (In Russ.)].
16. Uemichi T, Uitti RJ, Koeppen AH, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64. *Arch Neurol*. 1999 Sep;56(9):1152-5. doi: 10.1001/archneur.56.9.1152
17. Garzuly F, Vidal R, Wisniewski T, et al. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology*. 1996 Dec;47(6):1562-7. doi: 10.1212/wnl.47.6.1562. Erratum in: *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1143.
18. Beckius S, Shah K. Intracranial and systemic manifestations of familial leptomeningeal amyloidosis, as seen on CT and MRI. *Radiol Case Rep*. 2018 Sep 13;13(6):1179-84. doi: 10.1016/j.radcr.2018.07.030
19. Kleefeld F, Knebel F, Eurich D, et al. Familial Oculo-Leptomeningeal Transthyretin Amyloidosis Caused by Leu55Arg Mutation. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(4):515-9. doi: 10.3233/JND-200542

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.07.2022/31.10.2022/01.11.2022

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.

Сафиулина Э.И. <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Щеглова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5611-4950>

Рамеев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

Сурнина З.В. <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Никитина Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4222-9914>

Воробьева О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>

Комиссуры мозга и связанные с ними патологии

Николенко В.Н.^{1,2}, Ризаева Н.А.^{1,2}, Оганесян М.В.^{1,2}, Вехова К.А.¹,

Аляутдинова Н.А.Ф.², Балан С.И.², Карашаева Т.А.¹, Болотская А.А.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Комиссуральные волокна белого вещества представляют собой особый тип волокон, которые соединяют сходные области коры противоположных полушарий. Телэнцефалические спайки оказывают непосредственное влияние на когнитивные функции. Дienceфалические спайки связывают структуры среднего, промежуточного и переднего мозга. Образованные ими проводящие пути вовлечены в распространение болезней белого вещества. В обзоре представлена обновленная информация о морфологии, функциях, патологиях развития и кровоснабжения спайчных структур головного мозга и их функциональной связи с такими неврологическими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера, синдром Парино, агенезия мозолистого тела, расстройства аутистического спектра.

Ключевые слова: комиссуральные волокна; мозолистое тело; передняя спайка; задняя спайка; свод; спайка поводков; межталамическое сращение; нейродегенеративные заболевания.

Контакты: Ксения Андреевна Вехова; vka2002@bk.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Ризаева НА, Оганесян МВ и др. Комиссуры мозга и связанные с ними патологии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):73–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-73-79

Brain commissures and related pathologies

Nikolenko V.N.^{1,2}, Rizaeva N.A.^{1,2}, Oganessian M.V.^{1,2}, Vekhova K.A.¹,

Alyautdinova N.A.F.², Balan S.I.², Karashaeva T.A.¹, Bolotskaya A.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health

of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

^{1,2}, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia

White matter commissural fibers are a special type of fibers that connect similar areas of the cortex of opposite hemispheres. Telencephalic commissures have a direct impact on cognitive function. Diencephalic commissures connect the structures of the midbrain, diencephalon, and forebrain. The pathways they form are involved in the proliferation of white matter diseases. The review provides updated information on the morphology, functions, impairments of development and blood supply of brain commissures and their functional relationship with neurological diseases such as Alzheimer's disease, Parino's syndrome, agenesis of the corpus callosum, and autism spectrum disorders.

Keywords: commissural fibers; corpus callosum; anterior commissure; posterior commissure; fornix; habenular commissure; massa intermedia, neurodegenerative diseases.

Contact: Ksenia Andreevna Vekhova; vka2002@bk.ru

For reference: Nikolenko VN, Rizaeva NA, Oganessian MV, et al. Brain commissures and related pathologies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):73–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-73-79

Комиссуральные, или спайчные, волокна представляют собой белое вещество головного мозга, соединяющее одноименные участки правого и левого полушарий, а также расположенные рядом области. Их основной задачей является обеспечение сочетанной работы полушарий, которые характеризуются функциональной асимметрией [1].

Все комиссуральные структуры головного мозга развиваются из терминальной пластинки, которая закрывает отверстие переднего нейротрункул нерва [2]. Далее в процессах онтогенеза волокна, составляющие основу каждой спайки, переходят из одного полушария в другое, обеспечивая важнейшие межполушарные взаимодействия между одинаковыми и соседствующими областями.

Мозолистое тело

Морфология. Комиссуральные волокна, проходящие в составе мозолистого тела, имеют различную ориентацию и соединяют участки лобной, теменной, затылочной и частично височной долей. Так, волокна, образующие клюв, проходят ниже передних рогов боковых желудочков и соединяют орбитальные поверхности лобных долей. Соединение участков центральных извилин происходит в области колена, где волокна образуют малые, или лобные, шипцы. Такой же изгиб присутствует в зоне валика, где волокна переходят в большие, или затылочные, шипцы.

Функции. Установлено, что мозолистое тело связано со всеми долями больших полушарий, включая островковую

область, лимбическую и паралимбическую области [3]. Мозолистое тело связывает сенсомоторные области обоих полушарий и обеспечивает перенос первично обработанной информации (рис. 1). Также имеются подтверждения его участия в переносе латерализованной информации — вербальной и зрительно-пространственной [4].

Еще одним видом информации, в переносе которого участвует мозолистое тело, является соматосенсорная (тактильная) информация. В исследовании S. Friefeld и соавт. [5] принимали участие дети с агенезией мозолистого тела (АМТ), с неврологическими отклонениями и не имеющие патологий. Проводились измерения стереогнозии (тактильное узнавание предметов), сопоставления текстур на схожесть и различие и визуальных ответов на тактильные стимулы. В результате все три группы детей справились с поставленной задачей, однако детям с АМТ потребовалось больше времени из-за трудностей в сопоставлении текстур.

Мозолистое тело также принимает участие в формировании памяти. Рассечение мозолистого тела приводит к нарушениям кратковременной памяти и свободного вспоминания, т. е. процесса вспоминания события без предшествующего стимула. При этом нарушение целостности волокон мозолистого тела не влияет на долговременную память [6].

Развитие. Формирование мозолистого тела начинается в эмбриональном периоде и заканчивается в возрасте 12–13 лет, причем его развитие требует больше времени в сравнении с другими комиссуральными структурами [7].

После слияния полушарий в структурах средней линии образуются пути для прохождения межполушарных аксонов. Кортиковые нейроны поясной коры первыми вступают в процесс аксоногенеза, направляя отростки в противоположное полушарие. Удлинение аксонов происходит в направлении от ростральных отделов к каудальным. В последующем именно они служат ориентиром для направления основной массы нейронов коры. Затем волокна претерпевают прунинг и миелинизацию, которые происходят в противоположном направлении — от задних областей к передним [8].

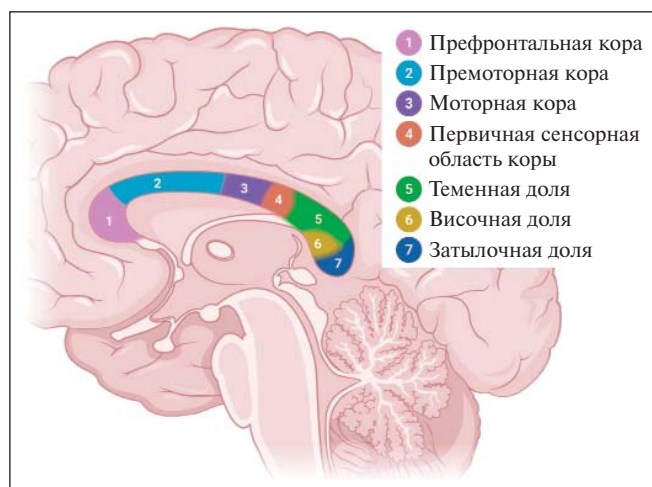


Рис. 1. Расположение комиссуральных волокон в мозолистом теле¹

Fig. 1. Location of commissural fibers in the corpus callosum

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

Патологии развития мозолистого тела. При АМТ волокна, которые в норме входят в состав этой спайки, не отсутствуют полностью, а располагаются иным гетеротопическим образом. Они собираются в продольные мозолистые пучки, или пучки Пробста, которые проходят в переднезаднем направлении, а не в привычном направлении слева направо [9]. В случае полной АМТ эти пучки не соединяются; при частичной агенезии связь между ними сохраняется через сформировавшиеся части мозолистого тела [10]. В этом случае некоторые функции на себя берут передняя и задняя спайки, обеспечивая альтернативные межполушарные взаимодействия.

Генетические причины АМТ очень разнообразны, что отражает всю сложность развития этой структуры. В исследовании S.S. Jamuar и соавт. [11] было установлено, что биаллельные мутации в гене белка DCC могут привести к нарушениям развития мозолистого тела, отсутствию передней спайки и спайки свода (гиппокамповой), а также пороку развития вентральной срединной линии мозга. Результаты структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и диффузной трактографии показали дезорганизацию проводящих путей по всей ЦНС и потерю комиссуральных трактов сразу на нескольких уровнях. Эти данные свидетельствуют о том, что белок DCC необходим для нормального развития проводящих путей белого вещества, в частности, для пересечения ими срединной линии и перехода в противоположное полушарие.

Мозолистое тело и расстройства аутистического спектра. Изменения в структуре мозолистого тела также связаны с расстройствами аутистического спектра. Доказано, что площадь и объем мозолистого тела у детей с расстройствами аутистического спектра значительно меньше, чем у их нейротипичных сверстников [12]. Более того, изменениям также подвергаются плотность аксонов, их пространственная организация и миелинизация, что свидетельствует о наличии микроструктурных повреждений.

Патологии кровоснабжения. Основными источниками кровоснабжения мозолистого тела служат передняя соединительная артерия, околomosозлистая артерия и задняя околomosозлистая артерия [13].

В связи с обильным кровоснабжением изолированный инфаркт мозолистого тела случается крайне редко, зачастую являясь результатом поражения соседних областей. В исследовании С.А. Wilson и соавт. [14] было установлено, что повреждения мозолистого тела имеют сосудистый генез в 47% случаев. Среди наиболее частых причин можно выделить кардиоэмболию, васкулит и гиперкоагуляцию, которые заканчивались инсультом. Остальные 53% случаев относились к несосудистым причинам: среди них были опухоли, травмы, инфекционный процесс.

Синдром нарушения межполушарного взаимодействия. При повреждениях мозолистого тела в результате инфаркта [15], ишемии [16], воспалительных процессов [17] или после каллозотомии у пациентов могут возникнуть нарушения межполушарного взаимодействия. Наиболее частным проявлением этого заболевания является синдром чужой руки, при котором одна или обе руки совершают непроизвольные движения.

Синдром чужой руки имеет разные проявления в зависимости от локализации повреждений, в связи с чем различают передний и задний типы. Передний тип синдрома

чужой руки был разделен в 1992 г. Т.Е. Feinberg и соавт. [18] на фронтальную и мозолистую формы. При фронтальной форме поражаются преимущественно передний отдел мозолистого тела и прилежащая лобная кора, что проявляется в виде импульсивных движений доминирующей руки [15]. В этом случае нарушения затрагивают в основном моторную сферу. Мозолистая форма синдрома, возникающая при поражении кия мозолистого тела, проявляется в непроизвольном движении недоминирующей руки. При этом наблюдается конфликт между рукой, движения которой происходят осознанно, и той, что действует неконтролируемо [19]. Поражения задних отделов и валика мозолистого тела характеризуются возникновением тактильной и зрительной аномии, аграфии, алексии и нарушением зрительного распознавания [15]. Поражения ствола характеризуются тактильной аномией, апраксией, дисграфией, правосторонним гемипарезом [20].

Передняя спайка

Морфология. Передняя спайка соединяет обонятельные отделы мозга, некоторые области височных долей и миндалевидные тела. В частности, В.Н. Turner и соавт. [21] выяснили, что именно переднее и центральное миндалевидные ядра связаны с помощью передней спайки и связь между этими областями осуществляется по трем основным путям. Передний путь включает волокна, соединяющие переднее обонятельное ядро с контралатеральной обонятельной луковицей. Задний путь соединяет грушевидную кору (часть обонятельной коры) и латеральную энторинальную кору. Миндалевидные области, ядро латерального обонятельного тракта и само миндалевидное тело связаны волокнами, расположенными вблизи терминальных полосок.

Более подробно трактография терминальных полосок была описана в 1960 г. в статье J. Klingler и P. Gloor [22], результаты которой подтвердили в 2021 г. А. Weiss и соавт. [23]. Терминальные полоски составляют дорсальный амигдалофугальный путь, который в свою очередь подразделяется на три части. Прекомиссуральная часть достигает прилежащего ядра, коммиссуральные волокна направляются контралатерально в составе передней спайки, а посткоммиссуральный отдел достигает свода и терминальных полосок таламуса.

Функции. Наиболее полную картину функций передней коммиссуры отражают эксперименты, проведенные на крысах и мышах. Так, при рассечении переднего отдела, соединяющего обонятельные ядра с обонятельной луковицей противоположной стороны, у крыс наблюдались нарушения в запоминании запахов [24]. При повреждении волокон спайки, соединяющих миндалевидные области, у мышей были отмечены девиантное поведение и нарушения ассоциативной памяти [25].

В случае, описанном Т. Botez-Marquard и М.И. Botez в 1992 г. [26], у пациента с гематомой, затронувшей переднюю спайку, наблюдалась тяжелая форма антероградной амнезии в ответ на зрительные стимулы. Следует также учитывать, что передняя спайка зачастую может компенсировать функции других спаек, как, например, в случаях врожденной слепоты [27], поражения латерального обонятельного тракта [28] и агенезии мозолистого тела [29].

Развитие передней спайки. Важная роль в развитии этой коммиссуры принадлежит EphB-рецепторам, которые

представляют собой семейство молекул, участвующих в процессах аксоногенеза и образовании синаптической пластичности [30]. В ходе моделирования нокаута генов, кодирующих рецепторы EphB1 и EphB2, у мышей наблюдались нарушения формирования передней коммиссуры и наружной капсулы.

S. Abudureyimu и соавт. [31] в 2018 г. дополнили имеющиеся данные о роли белковых молекул в развитии передней спайки. Было установлено, что белок Linx/Isir2 обильно экспрессируется в обонятельной луковице и нарушение его экспрессии у мышей в ходе эксперимента повлекло за собой патологии развития передней спайки.

Патологии развития передней спайки. Отсутствие или гипоплазия передней спайки наряду со спайкой свода присутствует в большинстве случаев АМТ [32]. У таких пациентов наблюдаются ухудшение обоняния, памяти и повышенный риск развития эпилепсии [33].

В исследовании 2019 г. V. Siffredi и соавт. [29] сравнили параметры мозолистого тела и передней спайки у детей с частичной и полной АМТ. Результаты показали значительное увеличение объема передней спайки, что коррелировало с улучшенным распределением внимания.

Кровоснабжение и его возрастные изменения. В кровоснабжении передней спайки принимают участие ветви трех мозговых артерий: передней, средней и задней. С возрастом наблюдаются извилистость корково-медуллярных ветвей задней мозговой артерии и многочисленные анастомозы между их стволами, также усиливающие извилистый характер сосудов [34]. Наличие множественных изгибов стенки артерий служит причиной нарушения кровоснабжения соответствующих областей.

Задняя спайка

Морфология. Задняя коммиссура представляет собой небольшой пучок нервных волокон, соединяющих структуры промежуточного и среднего мозга. Наряду с шишковидной железой, спайкой и треугольником поводков эта спайка образует заднюю стенку III желудочка [35].

Большинство волокон, формирующих заднюю спайку, берут начало от ядра задней спайки и интерстициального ядра Кахаля, расположенных в сером веществе вокруг водопровода мозга. Часть волокон начинаются от задней части таламуса и верхних холмиков, после чего продолжают в виде медиального продольного пучка. Все описанные пути перекрещиваются в нижней пластинке эпифиза и пересекают среднюю линию дорсальнее водопровода мозга.

Развитие. Немаловажная роль в развитии и дальнейшем функционировании задней спайки принадлежит субкоммиссуральному органу [35]. Его эпендимные клетки секретируют гликопротеины, самый крупный из которых — SCO-spondin, относящийся к суперсемейству тромбоспонинов. Он имеет сходный доменный состав с молекулами, реализующими аксональный поиск пути (axon guidance) [36], поэтому считается, что субкоммиссуральный орган вовлечен в процессы развития задней спайки.

Функции. Задняя спайка функционально связана со зрчковыми путями через аксоны клеток претектальных областей. Как известно, световое раздражение одного зрчка вызывает рефлекторное сужение обоих зрчков, что реализуется через прямые и не прямые зрчковые световые рефлексы. Это обусловлено проекцией сетчатки на претектальное

ядро среднего мозга, которое связано с ядром Эдингера–Вестфала. Аксоны клеток претектального ядра пересекаются в области задней комиссуры, после чего направляются к указанному парасимпатическому ядру контралатеральной стороны [37].

Также существует тесная взаимосвязь между задней спайкой и медиальным продольным пучком, который обеспечивает согласованные движения головы и глаз, глазодвигательный рефлекс и плавное движение глаз при наблюдении за движущимся объектом [38].

Роль задней спайки в развитии синдрома Парино. Характерным симптомом синдрома Парино является паралич взгляда вверх. В выполнении этого движения задействованы ядро Кахалы и ростральное интерстициальное ядро медиального продольного пучка, причем волокна, идущие от последнего, различны по своему расположению и осуществляемым функциям [39, 40]. Так, во взгляде вниз задействованы волокна, проходящие медиально от указанного ядра медиального продольного пучка, тогда как волокна, задействованные во взгляде вверх, направлены латерально и совершают перекрест в задней спайке. Такое расположение делает их уязвимыми при поражениях соседних областей, например при наличии опухоли среднего и промежуточного мозга (гипофизарная область, шишковидное тело, четверохолмие) [41], расширении III желудочка и ишемии ветвей задней мозговой артерии.

Нарушения движения век при поражении задней спайки.

Нормальные движения век в процессе моргания являются результатом скоординированной работы нескольких систем. Так, клетки специфической области среднего мозга, расположенной медиальнее рострального интерстициального ядра медиального продольного пучка, посылают возбуждающие сигналы к центральному хвостатому ядру, что обеспечивает согласованные движения век и глаз [42]. В то же время ядро задней комиссуры оказывает противоположное влияние на центральное хвостатое ядро, и эта связь реализуется в супраокуломоторной области. Ее составляют волокна задней комиссуры и дендриты клеток центрального каудального ядра [43]. В связи с этим поражения, затрагивающие ядро задней спайки или саму спайку, приводят к возникновению ретракции верхнего века.

Спайка свода

Морфология и функциональная принадлежность. Свод представляет собой тонкий пучок белого вещества, который располагается в медиальной области полушарий. В его строении выделяют тело, переходящее в столбы свода спереди и ножки свода сзади [44]. Между ножками находится тонкая треугольная пластинка из поперечно идущих волокон, получившая название спайки свода или гиппокамповой комиссуры. Она расположена ниже валика мозолистого тела и покрывает шишковидную железу.

Свод и его составные элементы образуют главный эфферентный путь, соединяющий гиппокамп и гипоталамус со структурами, лежащими вне височной доли. При этом волокна от передних и задних отделов гиппокампа расположены в разных областях тела свода: волокна от передних отделов гиппокампа располагаются латерально, а те, что вызывают задние части, — более медиально [45]. Наряду с гиппокампом, поясной извилиной, сосцевидными телами и энторинальной корой свод входит в состав нейронных це-

пей Папеца (Papez circuit), которые отвечают за формирование и консолидацию памяти [46].

Кровоснабжение. К структурам свода кровь поступает по коротким медиальным центральным артериям, берущим начало от передней мозговой артерии. Помимо них в кровоснабжении спайки свода принимают участие ветви задней мозговой артерии и задние ворсинчатые артерии [34].

Взаимосвязь свода и болезни Альцгеймера (БА). Как известно, при БА происходят различные нейрохимические и электрофизиологические изменения, такие как истощение ацетилхолина, аномальные альфа- и тета-ритмы, снижение концентрации $A\beta_{42}$, увеличение содержания тау-белка в спинномозговой жидкости [47]. Широкий спектр патологических изменений происходит в том числе в структуре свода еще до клинических проявлений БА, в связи с чем его глубокая стимуляция может улучшить состояние пациентов с БА еще до развития деменции [48].

Хотя еще доподлинно неизвестно, может ли стимуляция свода улучшить или восстановить память полностью, данные функциональных исследований (МРТ) показывают, что изменения морфологических характеристик свода коррелируют с изменениями памяти при различных невропатологических состояниях [44]. Так, начальным стадиям БА зачастую предшествовала атрофия свода, что выявлялось на МРТ еще до клинических проявлений заболевания [49].

Применение глубокой мозговой стимуляции свода при БА показало, что данный метод вызывает значительное улучшение когнитивных функций [50]. Наблюдаемый при БА височно-теменной гипометаболизм заметно замедляется, активность нейронов гиппокампа увеличивается, что приводит к улучшению пространственной памяти. При двусторонней глубокой стимуляции свода у крыс наблюдалось увеличение экспрессии гена *c-Fos* в гиппокампе, являющегося маркером нейрональной активации, а также повышение уровня ацетилхолина в гиппокампе [51].

Спайка поводков

Морфологические особенности и функции. Габенулярный комплекс является важнейшим образованием, связывающим лимбическую систему переднего мозга со структурами среднего мозга. Он включает в себя латеральные и медиальные ядра поводков, соединенные спайкой поводков [52]. Эта комиссура относится к дорсальной системе промежуточного мозга наряду с мозговыми полосками и пучком Мейнерта (рис. 2). Волокна, составляющие мозговые полоски, оканчиваются синапсами на медиальных ядрах поводков правого и левого полушарий. К латеральным ядрам поводков направляются сигналы от вентрального паллидума, латерального гипоталамуса, бледного шара и других базальных структур [53]. От двух групп ядер берет начало пучок Мейнерта, достигающий покрывки среднего мозга и ядер ретикулярной формации.

Габенулярный комплекс играет важную роль в соединении структур лимбической системы, а связь с ретикулярной формацией обуславливает его участие в регуляции циркадных ритмов.

Роль поводков в системе вознаграждения. Как было отмечено ранее, ядра поводков получают сигналы от компонентов лимбической системы и базальных структур, которые направляются к ним в составе мозговых полосок. Аксоны ядер поводков составляют ретрофлексный пучок, идущий

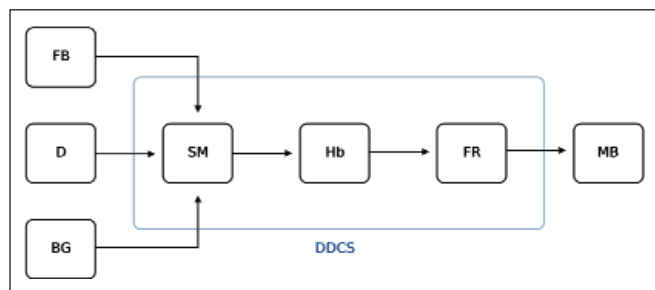


Рис. 2. Схема строения дорсальной диэнцефальной проводящей системы (DDCS): FB – передний мозг; D – промежуточный мозг; BG – базальные ганглии; SM – мозговые полоски; Hb – габенулы; FR – пучок Мейнерта; MB – средний мозг

Fig. 2. Diagram of the structure of the dorsal diencephalic conduction system (DDCS): FB – forebrain; D – diencephalon; BG – basal ganglia; SM – striae medullares; Hb – habenules; FR – fasciculus retroflexus Meynert; MB – midbrain

ший к покрышке среднего мозга. Там, в области ростромедиального тегментального ядра и межножкового ядра, располагаются ГАМКергические нейроны, функция которых регулируется медиальной и латеральной габенулой (основной вход от латеральной габенулы [54]). Высвобождаемая ГАМК оказывает ингибирующее влияние на дофаминергические клетки тегментальной области и черной субстанции [55]. Таким образом, ядра поводов участвуют в регуляции уровня дофамина в стриатуме и играют существенную роль в системе вознаграждения. Это согласуется с данными о том, что люди с меньшим объемом габенулы более склонны к развитию депрессивных расстройств [56].

Межталамическая спайка (сращение)

Морфология и функции. Межталамическая спайка, являющаяся наиболее древним межполушарным соединением, связывает медиальные поверхности таламусов [57]. Примечательно, что до 20% людей не имеют данной спайки, и при этом ее отсутствие не сопровождается когнитивными нарушениями или иными патологиями ЦНС [58].

Существует мнение, что наличие межталамического сращения связано с формированием чувства одиночества у индивидуумов [59]. В данном случае речь идет о состоя-

нии, при котором человек полностью принимает факт своей социальной изоляции. Объясняется данный феномен тем, что в состав межталамической спайки входят нервные волокна, связывающие между собой таламус и полосатое тело. Они образуют «цепь формирования негативных эмоций», которая также включает в себя латеральную габенулу, вентральную поясковую долю, переднюю островковую долю и дорсальную орбитофронтальную кору. При отсутствии межталамической спайки эти волокна также отсутствуют, что приводит к недостаточному возбуждению вентрального отдела стриатума. Это может являться причиной развития асоциальной модели поведения.

Взаимосвязь межталамической спайки и развития шизофрении. Межталамическое сращение входит в цепь нейронных структур, которые участвуют в формировании внимания и процессинге поступающей информации. Как известно, шизофрения опосредует нарушение данных процессов и потому может быть связана с отсутствием межталамической адгезии. Н. Haghiri и соавт. в 2013 г. провели исследование, целью которого стало установление этой взаимосвязи [60]. Результаты показали, что остаточная форма шизофрении ассоциирована с отсутствием межталамической спайки с высокой частотой встречаемости. Однако, по словам самих авторов, требуются дополнительные исследования, чтобы определить, является ли ее отсутствие причиной развития шизофрении или ее следствием.

Заключение

Спаечные волокна белого вещества осуществляют обмен и распределение информации между полушариями. Телэнцефалические спайки обеспечивают передачу более сложных видов информации и оказывают непосредственное влияние на когнитивные функции человека. Диэнцефалические комиссуры связывают структуры среднего и промежуточного мозга между собой и с некоторыми отделами переднего мозга. При нарушении их структурной организации по различным причинам (агенезии, васкулярные заболевания, травматические повреждения) возникают деградации или аномалии развития проводящих путей, требующие различных подходов к лечению. Более глубокие исследования комиссуральных волокон могут внести вклад в поиск новых терапевтических мишеней для лечения таких нейродегенеративных заболеваний, как БА, синдром Парино и расстройства аутистического спектра.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Güntürkün O, Ströckens F, Ocklenburg S. Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1019–63. doi: 10.1152/PHYSREV.00006.2019
- Lavrador JP, Ferreira V, Lourenco M, et al. White-matter commissures: a clinically focused anatomical review. *Surg Radiol Anat.* 2019;41(6):613–24. doi: 10.1007/s00276-019-02218-7
- Shah A, Jhavar S, Goel A, Goel A. Corpus Callosum and Its Connections: A Fiber Dissection Study. *World Neurosurg.* 2021;151:e1024–35. doi: 10.1016/J.WNEU.2021.05.047
- Westerhausen R, Kreuder F, Woerner W, et al. Interhemispheric transfer time and structural properties of the corpus callosum. *Neurosci Lett.* 2006;409(2):140–5. doi: 10.1016/J.NEULET.2006.09.028
- Friefeld S, MacGregor D, Chuang S, Saint-Cyr J. Comparative study of inter- and intrahemispheric somatosensory functions in children with partial and complete agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol.* 2000 Dec;42(12):831–8. doi: 10.1017/s0012162200001535
- Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain.* 2000 Jul;123(Pt 7):1293–326. doi: 10.1093/brain/123.7.1293
- De Leon Reyes NS, Bragg-Gonzalez L, Nieto M. Development and plasticity of the corpus callosum. *Development.* 2020 Sep 28;147(18):dev189738. doi: 10.1242/dev.189738
- Krupa K, Bekiesinska-Figatowska M. Congenital and acquired abnormalities of the corpus callosum: a pictorial essay. *Biomed Res Int.* 2013;2013:265619. doi: 10.1155/2013/265619. Epub 2013 Aug 6.

9. Probst M. Ueber den Bau des vollständig balkenlosen Gross-hirnes sowie über Mikrogyrie und Heterotopie der grauen Substanz. *Arch Psychiatr Nervenkrankheiten*. 1901;34(3):709-86. doi: 10.1007/BF02680175
10. Benezit A, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, et al. Organising white matter in a brain without corpus callosum fibres. *Cortex*. 2015;63:155-71. doi: 10.1016/J.CORTEX.2014.08.022
11. Jamuar SS, Schmitz-Abe K, D'Gama AM, et al. Biallelic mutations in human DCC cause developmental split-brain syndrome. *Nat Genet*. 2017;49(4):606-12. doi: 10.1038/NG.3804
12. Temur HO, Yurtsever I, Yesil G, et al. Correlation Between DTI Findings and Volume of Corpus Callosum in Children with AUTISM. *Curr Med Imaging Rev*. 2019;15(9):895-9. doi: 10.2174/1573405614666181005114315
13. Kakou M, Velut D, Destrieux C. [Arterial and venous vascularization of the corpus callosum]. *Neurochirurgie*. 1998;44(1 Suppl):31-7. doi: 10.1016/j.morpho.2014.04.072
14. Wilson CA, Mullen MT, Jackson BP, et al. Etiology of Corpus Callosum Lesions with Restricted Diffusion. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(1):31-7. doi: 10.1007/S00062-015-0409-8
15. Jang SH, Lee J, Yeo SS, Chang MC. Callosal disconnection syndrome after corpus callosum infarct: A diffusion tensor tractography study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):e240-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.015. Epub 2012 Dec 12.
16. Marchi NA, Ptak R, Wetzel C, et al. Callosal disconnection syndrome after ischemic stroke of the corpus callosum due to meningococcal meningitis: A case report. *J Neurol Sci*. 2016;369:119-20. doi: 10.1016/J.JNS.2016.08.009
17. Shozawa H, Futamura A, Saito Y, et al. Diagonistic Apraxia: A Unique Case of Corpus Callosal Disconnection Syndrome and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018 Aug 10;9:653. doi: 10.3389/fneur.2018.00653. eCollection 2018.
18. Feinberg TE, Schindler RJ, Flanagan NG, Haber LD. Two alien hand syndromes. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):19-24. doi: 10.1212/wnl.42.1.19
19. Sarva H, Deik A, Severt WL. Pathophysiology and treatment of alien hand syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Dec 5;4:241. doi: 10.7916/D8VX0F48
20. Nandhagopal R, Al-Asmi A, Johnston WJ, et al. Callosal warning syndrome. *J Neurol Sci*. 2012;314(1-2):178-80. doi: 10.1016/J.JNS.2011.10.007
21. Turner BH, Mishkin M, Knapp M. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *J Comp Neurol*. 1980;191(4):515-43. doi: 10.1002/CNE.901910402
22. Klingler J, Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *J Comp Neurol*. 1960;115(3):333-69. doi: 10.1002/CNE.901150305
23. Weiss A, Di Carlo DT, Di Russo P, et al. Microsurgical anatomy of the amygdaloid body and its connections. *Brain Struct Funct*. 2021;226(3):861-74. doi: 10.1007/S00429-020-02214-3
24. Kucharski D, Burka N, Hall WG. The anterior limb of the anterior commissure is an access route to contralateral stored olfactory preference memories. *Psychobiology*. 1990;18(2):195-204. doi: 10.3758/BF03327227
25. Hsu TT, Huang TN, Hsueh YP. Anterior Commissure Regulates Neuronal Activity of Amygdalae and Influences Locomotor Activity, Social Interaction and Fear Memory in Mice. *Front Mol Neurosci*. 2020 Mar 31;13:47. doi: 10.3389/fnmol.2020.00047. eCollection 2020.
26. Botez-Marquard T, Botez MI. Visual memory deficits after damage to the anterior commissure and right fornix. *Arch Neurol*. 1992;49(3):321-4. doi: 10.1001/ARCH-NEUR.1992.00530270141032
27. Cavaliere C, Aiello M, Soddu A, et al. Organization of the commissural fiber system in congenital and late-onset blindness. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102133. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102133. Epub 2019 Dec 14.
28. Cross DJ, Flexman JA, Anzai Y, et al. In vivo imaging of functional disruption, recovery and alteration in rat olfactory circuitry after lesion. *Neuroimage*. 2006;32(3):1265-72. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.04.229
29. Siffredi V, Wood AG, Leventer RJ, et al. Anterior and posterior commissures in agenesis of the corpus callosum: Alternative pathways for attention processes? *Cortex*. 2019;121:454-67. doi: 10.1016/J.CORTEX.2019.09.014
30. Robichaux MA, Chenuaux G, Ho HYH, et al. EphB1 and EphB2 intracellular domains regulate the formation of the corpus callosum and anterior commissure. *Dev Neurobiol*. 2016;76(4):405-20. doi: 10.1002/DNEU.22323
31. Abudureyimu S, Asai N, Enomoto A, et al. Essential Role of Linx/Isir2 in the Development of the Forebrain Anterior Commissure. *Sci Rep*. 2018 May 8;8(1):7292. doi: 10.1038/s41598-018-24064-0
32. Hetts SW, Sherr EH, Chao S, et al. Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1343-8. doi: 10.2214/AJR.05.0146
33. Mitchell TN, Stevens JM, Free SL, et al. Anterior commissure absence without callosal agenesis: a new brain malformation. *Neurology*. 2002;58(8):1297-9. doi: 10.1212/wnl.58.8.1297
34. Беков ДБ. Атлас артерий и вен головного мозга человека. Москва: Медицина; 1979. [Bekov DB. *Atlas arteriy i ven golovnogo mozga cheloveka* [Atlas of arteries and veins of the human brain]. Moscow: Medicine; 1979 (In Russ.).]
35. Ozdemir NG. The Anatomy of the Posterior Commissure. *Turk Neurosurg*. 2015;25(6):837-43. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.12122-14.2
36. Perez-Figares JM, Jimenez AJ, Rodriguez EM. Subcommissural organ, cerebrospinal fluid circulation, and hydrocephalus. *Microsc Res Tech*. 2001;52:591-607.
37. Johns P. Chapter 3 – Functional neuroanatomy. In: Clinical neuroscience: an illustrated colour text. 2014. P. 27-47.
38. Fiester P, Baig SA, Patel J, Rao D. An Anatomic, Imaging, and Clinical Review of the Medial Longitudinal Fasciculus. *J Clin Imaging Sci*. 2020;10:83. doi: 10.25259/JCIS_49_2020
39. Feroze KB, Patel BC. Parinaud Syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
40. Ortiz JF, Eissa-Garcés A, Ruxmohan S, et al. Understanding Parinaud's Syndrome. *Brain Sci*. 2021 Nov 6;11(11):1469. doi: 10.3390/brainsci11111469
41. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *Radiographics*. 2019;39(4):1110-25. doi: 10.1148/RG.2019180126
42. Gaymard B, Huynh C, Laffont I. Unilateral eyelid retraction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar;68(3):390-2. doi: 10.1136/jnnp.68.3.390a
43. Schmidtke K, Büttner-Ennever JA. Nervous control of eyelid function. *Brain*. 1992;115(1):227-47. doi: 10.1093/BRAIN/115.1.227
44. Senova S, Fomenko A, Gondard E, Lozano AM. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):547-59. doi: 10.1136/JNNP-2019-322375
45. Christiansen K, Metzler-Baddeley C, Parker GD, et al. Topographic separation of fornical fibers associated with the anterior and posterior hippocampus in the human brain: An MRI-diffusion study. *Brain Behav*. 2016 Nov 22;7(1):e00604. doi: 10.1002/brb3.604. eCollection 2017 Jan.
46. Thomas AG, Koumellis P, Dineen RA. The fornix in health and disease: an imaging review. *Radiographics*. 2011;31(4):1107-21. doi: 10.1148/RG.314105729
47. Liu H, Temel Y, Boonstra J, Heschem S. Correction to: The effect of fornix deep brain stimulation in brain diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(17):3467. doi: 10.1007/S00018-020-03589-6
48. Plowey ED, Ziskin JL. Hippocampal phospho-tau/MAPT neuropathology in the fornix in Alzheimer disease: an immunohistochemical autopsy study. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4(1):114. doi: 10.1186/S40478-016-0388-2

49. Oishi K, Mielke MM, Albert M, et al. The fornix sign: a potential sign for Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging. *J Neuroimaging*. 2012;22(4):365-74. doi: 10.1111/J.1552-6569.2011.00633.X
50. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010;68(4):521-34. doi: 10.1002/ANA.22089
51. Heschem S, Jahanshahi A, Schweimer JV, et al. Fornix deep brain stimulation enhances acetylcholine levels in the hippocampus. *Brain Struct Funct*. 2016;221(8):4281-6. doi: 10.1007/S00429-015-1144-2
52. Sandyk R. Relevance of the habenular complex to neuropsychiatry: a review and hypothesis. *Int J Neurosci*. 1991;61(3-4):189-219. doi: 10.3109/00207459108990738
53. Sandyk R. Pineal and habenula calcification in schizophrenia. *Int J Neurosci*. 1992;67(1-4):19-30. doi: 10.3109/00207459208994773
54. Jhou TC, Fields HL, Baxter MG, et al. The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron*. 2009;61(5):786-800. doi: 10.1016/J.NEURON.2009.02.001
55. Velasquez KM, Molfese DL, Salas R. The role of the habenula in drug addiction. *Front Hum Neurosci*. 2014 Mar 28;8:174. doi: 10.3389/fnhum.2014.00174. eCollection 2014.
56. Cho SE, Park CA, Na KS, et al. Left-right asymmetric and smaller right habenula volume in major depressive disorder on high-resolution 7-T magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2021 Aug 3;16(8):e0255459. doi: 10.1371/journal.pone.0255459. eCollection 2021.
57. Wong AK, Wolfson DI, Borghei A, Sani S. Prevalence of the interthalamic adhesion in the human brain: a review of literature. *Brain Struct Funct*. 2021;226(8):2481-7. doi: 10.1007/S00429-021-02287-8
58. Olry R, Haines DE. NEUROwords. Interthalamic adhesion: scruples about calling a spade a spade? *J Hist Neurosci*. 2005 Jun;14(2):116-8. doi: 10.1080/096470490910128
59. Borghei A, Cothran T, Brahimaj B, Sani S. Role of massa intermedia in human neurocognitive processing. *Brain Struct Funct*. 2020;225(3):985-93. doi: 10.1007/S00429-020-02050-5
60. Haghiri H, Mokhber N, Azarpazhooh MR, et al. A magnetic resonance imaging study of adhesion interthalamica in clinical subtypes of schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(2):135. doi: 10.4103/0019-5545.111450

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.09.2022/15.11.2022/18.11.2022

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.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ризаева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Вехова К.А. <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Аляутдинова Н.А.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9103-8914>

Балан С.И. <https://orcid.org/0000-0003-3198-8691>

Карашаева Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5385-9770>

Болотская А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

Лекарственно-индуцированные нетравматические внутричерепные кровоизлияния, ассоциированные с применением антикоагулянтов и антиагрегантов

Остроумова О.Д.^{1,2}, Листратов А.И.¹, Остроумова Т.М.³, Кочетков А.И.¹, Сычев Д.А.⁴

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и ³кафедра 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; ⁴кафедра клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности. Одной из важнейших причин, которые приводят к повышению риска и увеличению распространенности ВЧК, являются антитромботические препараты: антикоагулянты, антиагреганты и тромболитические. Основными факторами риска ВЧК являются пожилой возраст, артериальная гипертензия и применение антитромботических препаратов разных групп. Лечение ВЧК на фоне приема данных препаратов, влияющих на состояние гемостаза, представляет собой чрезвычайно сложную задачу, которая не имеет под собой достаточного количества убедительных рекомендаций и доказательных данных. Решение вопроса о необходимости возобновления терапии препаратом, который привел к развитию ВЧК, и о временных рамках данного возобновления также является до конца не ясной проблемой, требующей баланса между ишемическими и геморрагическими осложнениями. Важнейшим аспектом профилактики является четкое следование актуальным рекомендациям, касающимся комбинаций антитромботических препаратов и протоколам тромболитической терапии, что позволит минимизировать риски ВЧК.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; внутричерепное кровоизлияние; внутримозговое кровоизлияние; лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние; лекарственно-индуцированное внутричерепное кровоизлияние; антикоагулянты; антиагреганты; тромболитические препараты.

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

Для ссылки: Остроумова ОД, Листратов АИ, Остроумова ТМ и др. Лекарственно-индуцированные нетравматические внутричерепные кровоизлияния, ассоциированные с применением антикоагулянтов и антиагрегантов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-80-88

Drug-induced non-traumatic intracranial hemorrhage associated with the use of anticoagulants and antiplatelet agents

Ostroumova O.D.^{1,2}, Listratov A.I.¹, Ostroumova T.M.³, Kochetkov A.I.¹, Sychev D.A.⁴

¹Department of Therapy and Polymorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department 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; ⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia;

³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Intracranial hemorrhage (ICH) is characterized by a high level of disability and mortality. One of the most important reasons that lead to an increased risk and an increase in the ICH prevalence are antithrombotic drugs: anticoagulant, antiplatelet and thrombolytic. The main risk factors for ICH are advanced age, arterial hypertension, and the use of antithrombotic drugs of different groups. Treatment of ICH while taking drugs affecting hemostasis, is an extremely difficult task and there is not enough sufficiently convincing recommendations and evidence. The decision to resume therapy with the drug, that led to the development of ICH, and the timing of this resumption, is also not a completely clear problem that requires a balance between ischemic and hemorrhagic complications. The most important aspect of prevention is strict adherence to current recommendations regarding combinations of antithrombotic drugs and protocols for thrombolytic therapy, which will minimize the risks of ICH.

Keywords: hemorrhagic stroke; intracranial hemorrhage; intracerebral hemorrhage; drug-induced intracerebral hemorrhage; drug-induced intracranial hemorrhage; anticoagulants; antiplatelet agents; thrombolytic drugs.

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

For reference: Ostroumova OD, Listratov AI, Ostroumova TM, et al. Drug-induced non-traumatic intracranial hemorrhage associated with the use of anticoagulants and antiplatelet agents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-80-88

Геморрагический инсульт (ГИ) является важнейшим заболеванием как для клинической практики, так и для здравоохранения в целом, так как характеризуется чрезвычайно высоким уровнем смертности [1, 2]. ГИ удваивает риск развития деменции и ассоциирован со снижением когнитивных функций [3]. ГИ подразделяют на внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и субарахноидальное кровоизлияние (САК) [4]. К сожалению, несмотря на то что частота внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) у пациентов моложе 75 лет снижается благодаря улучшению контроля артериальной гипертензии (АГ), в целом частота случаев данного заболевания у лиц всех возрастных групп остается неизменной или даже увеличивается со временем [5], это связано в том числе и с увеличением частоты назначения антитромботической терапии. В случае если ВЧК возникает вследствие применения лекарственных средств (ЛС), применяется термин «лекарственно-индуцированное (ЛИ) ВЧК/ВМК» [6]. Очевидно, что наиболее значимыми ЛС — индукторами данного заболевания являются антиагреганты, антикоагулянты и тромболитические препараты [5, 6].

Антикоагулянты

Варфарин

Распространенность. Антагонисты витамина К (АВК), особенно варфарин, в течение многих лет были стандартом антикоагулянтной терапии. ВМК представляют собой один из самых неблагоприятных вариантов среди так называемых больших кровотечений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией, поскольку именно они являются причиной 90% смертей, ассоциированных с варфарин-индуцированными кровотечениями [7]. Варфарин повышает риск развития ВЧК в 7–10 раз [7]. На фоне продолжительного приема данного ЛС частота больших кровотечений даже при оптимальном контроле международного нормализованного отношения (МНО) достигает 1,5–5,2% в год [6]. Частота ВМК на фоне приема варфарина составляет 0,3–1% в год [6]. Кроме того, по данным Е.М. Liotta и соавт. [8], риск развития варфарин-индуцированного ВМК растет параллельно с увеличением продолжительности терапии. Уровень смертности от ВЧК на фоне терапии варфарином составляет 46–55%, причем трехдневная смертность на фоне варфарин-индуцированного ВМК достигает 67% [9].

Патофизиологический механизм. Чрезвычайно высокий уровень смертности при варфарин-индуцированном ВМК, возможно, объясняется увеличением объема гематомы в связи с антикоагулянтным действием ЛС, которое может происходить даже после полной нормализации уровня МНО [10]. Так, каждый дополнительный миллилитр гематомы ассоциируется с увеличением риска смерти и инвалидности на 5% [11]. Риск варфарин-ассоциированного

ВМК, по-видимому, отражает существующий у пациента риск спонтанного ВМК, как клинически явного, так и бессимптомного, умноженного на интенсивность антикоагулянтной терапии [7].

Необходимо отметить, что, согласно некоторым данным, у большинства пациентов с ВМК, получавших варфарин, не наблюдалось избыточной гипокоагуляции, а время достижения терапевтического диапазона МНО за 180 дней, предшествующих ВМК, составляло 61%, что подтверждает результаты предыдущего исследования, указывающие на то, что $\frac{2}{3}$ варфарин-индуцированных ВМК происходят при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона [10].

Вероятно, на тяжесть данной ВЧК влияет множество факторов (например, физиологический резерв, сопутствующая патология, время обращения пациентов за медицинской помощью) в дополнение к тенденции к большему объему гематомы у пациентов, принимающих антикоагулянты [12].

Факторы риска. Факторами, повышающими риск развития ВЧК на фоне приема пероральных антикоагулянтов, являются пожилой возраст (>85 лет), инсульт или кровотечения в анамнезе, церебральная ангиопатия, АГ, хроническая болезнь почек (ХБП), сопутствующая антиагрегантная терапия, продолжительность антикоагулянтной терапии и время нахождения МНО в целевом диапазоне. Риск кровотечения, связанного с приемом антикоагулянтов, наиболее высок в течение первого месяца после инициации терапии. Количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск больших кровотечений. Факторами плохого прогноза ВМК являются МНО $>3,0$, большой объем гематомы, внутрижелудочковое кровоизлияние, пожилой возраст и низкий балл по Шкале комы Глазго на момент поступления [13]. С риском развития ВМК на фоне антикоагулянтной терапии коррелирует наличие лейкоареоза и бессимптомных церебральных микрокровоизлияний, которые выявляются при магнитно-резонансной томографии головного мозга [14].

Данные литературы о величине МНО как факторе риска развития ВМК несколько противоречивы. С одной стороны, как уже было упомянуто выше, значительная часть ВМК происходит в тех случаях, когда МНО находится в целевом диапазоне, однако, с другой стороны, риск развития ВМК увеличивается при МНО $>3,5$, поэтому пациентам, находящимся на терапии варфарином, следует в обязательном порядке мониторировать уровень МНО и принимать все возможные меры, чтобы его значения не превышали рекомендованные [13]. Также имеются данные, что значения МНО $>3,5$ в момент поступления пациента с ВЧК в стационар ассоциируются с более чем двукратным увеличением риска летального исхода. Кроме того, степень увеличения МНО во время кровоизлияния, по-

видимому, является предиктором прогрессирующего увеличения гематомы, худшего функционального исхода и смерти [12].

Клиническая картина варфарин-индуцированного ВМК не отличается от таковой при ВМК, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5].

Диагностика. Для диагностики данного заболевания применяются те же методы, что для диагностики ВМК в целом [5]. При оценке данных лабораторных методов обследования особое внимание следует обратить на уровень МНО. К особенностям нейровизуализации относится больший исходный объем гематомы, который является основным отличием варфарин-индуцированного ВМК от первичного ВМК [15]. Кроме того, прием варфарина был статистически значимо ассоциирован с развитием лобарного ВЧК. Также особенностью ВМК, индуцированного приемом антикоагулянтов, являются множественные стадии кровотечения в одной и той же гематоме [16].

Лечение. Пациентам с ВМК на фоне терапии варфарином следует немедленно прекратить антикоагулянтную терапию и обеспечить реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина. Никогда не следует откладывать терапию для анализа коагулограммы, поскольку для нормализации МНО при применении данных терапевтических вмешательств может потребоваться несколько часов. Однако следует отметить, что, согласно некоторым данным, раннее начало лечения и возврат МНО к целевым значениям не улучшали клинические исходы ВМК [17].

Рекомендуются внутривенное назначение витамина К и коррекция витамин К-зависимых факторов свертывания — свежемороженой плазмы (СЗП) или концентратов протромбинового комплекса (КПК). По сравнению со СЗП, КПК обладают лучшим профилем безопасности, кроме того, при их назначении возможна более быстрая коррекция МНО [1]. Другими словами, введение КПК обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем СЗП, кроме того, их можно вводить в меньших объемах, что снижает возможный риск декомпенсации сердечной недостаточности, ассоциированный с трансфузией СЗП. Следовательно, введение КПК предпочтительнее СЗП [1].

Для коррекции повышенных на фоне приема АВК значений МНО не рекомендуется применять рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, поскольку его назначение хотя и обеспечивает снижение МНО, но не замещает все необходимые факторы свертывания [1].

Профилактика. К мерам профилактики варфарин-индуцированного ВМК относятся: тщательная оценка соотношения польза/риск при назначении варфарина, поддержание МНО в рекомендованном целевом диапазоне (предпочтительнее <3), тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся на терапии варфарином, контроль АД (достижение и поддержание целевого уровня артериального давления), применение данного ЛС с осторожностью у пожилых пациентов и/или у пациентов с ХБП, минимизация длительности комбинированной антитромботической терапии (комбинация варфарина с антиагрегантами), оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий и взаимодействий «ЛС — пища» [6, 18].

Прямые пероральные антикоагулянты

Распространенность. Согласно результатам метаанализа [19], в котором сравнивался риск кровотечений на фоне применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), использование ПОАК ассоциируется со значительным снижением риска больших кровотечений, в том числе ВМК. На фоне приема данных препаратов частота ВЧК была примерно вдвое ниже, чем при применении варфарина [20]. Частота больших кровотечений, ассоциированных с ПОАК, составляет 2–3% в год, распространенность ГИ — 0,1–0,5% в год [20]. В классе ПОАК апиксабан приводит к развитию ВМК с частотой 0,33% в год, дабигатран в дозе 300 мг/сут — 0,31% в год, в дозе 220 мг/сут — 0,23% в год, ривароксабан — 0,67% в год, эдоксабан (по состоянию на начало 2022 г. в России не зарегистрирован, ожидается регистрация) — 0,26% в год [6].

Патофизиологический механизм. Увеличение риска ВМК обусловлено угнетением механизмов коагуляционного гемостаза и/или спонтанными кровотечениями на фоне ингибирования того или иного фактора свертывания [6].

Факторы риска, за исключением МНО (которое не требует контроля при применении ПОАК и не является показателем, каким-либо образом характеризующим эффекты данных препаратов), соответствуют таковым для варфарин-индуцированного ВМК [6].

Клиническая картина не отличается от таковой при ВМК, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5]. Необходимо отметить, что функциональный исход после ВМК, ассоциированных с приемом ПОАК, как минимум аналогичен исходу при ВМК, ассоциированных с применением АВК (если не лучше такового), в силу меньшего первоначального объема гематомы [20]. Использование ПОАК не ассоциируется с увеличением объема и распространением гематомы, что подтверждает существующую точку зрения, рассматривающую данные ЛС как более безопасную альтернативу варфарину в контексте риска развития ВМК даже в случае отсутствия соответствующего антидота [20].

Диагностика. Для диагностики ВМК, индуцированного ПОАК, применяются те же методы, что для диагностики таких состояний в целом [5]. Для грубой качественной оценки изменения гемостаза у пациентов, получавших рассматриваемые ЛС, в целом можно использовать тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ) и/или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [5]. Однако необходимо отметить, что при рутинных коагуляционных тестах отклонения от нормы могут возникать не только ввиду действия самого ПОАК, но и по ряду иных причин, в том числе в условиях сильного кровотечения и коагулопатии потребления. Кроме того, следует контролировать функцию печени и почек [21]. Также важно подчеркнуть, что само по себе восстановление коагуляционного гемостаза у пациентов с развившимся кровотечением не обязательно приводит к улучшению клинического исхода [21].

Лечение. Согласно практическому руководству по использованию ПОАК у пациентов с ФП, составленному Европейской ассоциацией сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [21], следует выяснить у паци-

ента название используемого антикоагулянта, его дозу и время последнего приема, а также сведения о сопутствующей терапии. Далее необходимо отменить антикоагулянт, пересмотреть сопутствующую терапию, в случае необходимости принять во внимание возможность назначения транексамовой кислоты. Пациентам с ВЧК, возникшим во время лечения ПОАК, может помочь ингибирование их антикоагулянтного действия в дополнение к стандартным мерам, т. е. применение антидота (при наличии). Несмотря на то что лабораторные показатели (включая полную коагулограмму) следует измерять до применения какого-либо антидота, решение вопроса экстренного применения последних определяется клиническим состоянием и не должно откладываться до получения результатов лабораторных анализов. Нормализация коагуляционного звена гемостаза сама по себе может быть недостаточна для остановки кровотечения, но может позволить применить инвазивные вмешательства для воздействия на источник кровотечения. Следует помнить, что даже после введения прямых антидотов ПОАК у некоторых пациентов могут сохраняться значительные концентрации антикоагулянта в крови, это, в свою очередь, может способствовать рецидиву или продолжению кровотечения. Такая ситуация может наблюдаться при введении андексанета альфа (по состоянию на первую половину 2022 г. в России не зарегистрирован) из-за его короткого периода полувыведения; несколько менее значима данная проблема при использовании идаруцизумаба. Подобные особенности фармакологических свойств ПОАК подчеркивают необходимость постоянного клинического и лабораторного мониторинга состояния пациентов.

В случае дабигатран-индуцированного ВЧК необходимо ввести идаруцизумаб в дозе 5 мг внутривенно, при его недоступности возможно рассмотреть гемодиализ [21]. Следует отметить, что инициация и проведение диализа у больного с ВМК может быть сложно выполнимой процедурой и рекомендуется только в том случае, если назначение идаруцизумаба невозможно по каким-либо причинам. В случае ВМК, развившегося на фоне терапии ингибиторами Ха-фактора, в качестве антидота применяется андексанет альфа [21]. В случае недоступности идаруцизумаба и андексанета альфа возможно рассмотреть введение КПК в дозе 50 ЕД/кг; его максимальная доза не должна превышать 500 ЕД/кг в сутки [21].

Снизить абсорбцию в желудочно-кишечном тракте того или иного ЛС также помогает раннее (через 2–4 ч после приема препарата) назначение активированного угля (50 г), если последний переносится пациентом и не нарушает профиль безопасности лечения. Также необходима адекватная терапия имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний [21].

Профилактика. Основными методами профилактики являются контроль АГ, оптимизация (минимизация) комбинированной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, отказ от алкоголя [6].

Возобновление антикоагулянтной терапии после ВМК. Результаты наблюдательных исследований, в которых принимали участие пациенты с ФП с ВЧК в анамнезе, показали, что повторное назначение ПОАК в сравнении с АВК было ассоциировано как минимум со сходными или даже с более низкими показателями риска развития

ишемического инсульта без различий в частоте (а иногда и с более низкими значениями) развития рецидивов ВЧК [22]. В руководстве Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) от 2019 г. [23] сделан вывод о том, что «возобновление приема ПОАК можно рассматривать после тщательной оценки соотношения потенциальных рисков и пользы от такой интервенции». В другом документе — рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ФП (2020) [24] — эксперты акцентируют внимание на необходимости в каждом конкретном случае индивидуального решения вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии любого типа у пациентов, перенесших ВЧК на фоне приема ПОАК [24]. Реинициация антикоагулянтной терапии может быть реализована, если индивидуальный риск кардиоэмболического инсульта высок, а риск повторного ВЧК оценивается как более низкий по отношению к риску развития ишемического инсульта.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ФП (2020) [25], после ВЧК у пациентов с ФП возобновление терапии ПОАК может быть предпринято через 4–8 нед при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска. При выборе антикоагулянта разумно предпочесть препарат, обладающий минимальным риском кровотечений. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного ВЧК ПОАК могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с ингибиторами агрегации тромбоцитов, у получающих АВК — поддерживать уровень МНО в пределах 2–2,5, при этом время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65–70%. При использовании ПОАК их следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий [25]. Согласно результатам многих исследований, оптимальное соотношение эффективности/безопасность у пожилых полиморбидных пациентов с ФП имеет апиксабан, который является препаратом выбора у пациентов с различным риском развития инсульта и высоким риском развития ВЧК [26].

Потенциальной альтернативной стратегией длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после ВМК является окклюзия ушка левого предсердия, ее практическое применение должно производиться после тщательного взвешивания соотношения рисков и пользы [24]. Вместе с тем подобный метод также требует периода антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии после вмешательства, что аналогично сопряжено с риском рецидива ВМК. Безопасность и эффективность стратегии уменьшения длительности антитромботической терапии на сегодняшний день не известны и требуют дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях [21].

Парентеральные антикоагулянты

К еще одной группе препаратов — индукторов ВМК относятся нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Распространенность. Частота ВЧК на фоне применения гепарина составляет 0,3% [27]. Данных о частоте воз-

никновения ВМК на фоне приема НМГ недостаточно. Имеются сведения о том, что при применении эноксапарина распространенность ВЧК составляет 14,72%, однако следует принимать во внимание тот факт, что эта информация получена на выборке пациентов с опухолями головного мозга, которые сами по себе увеличивают вероятность ВМК [28].

Патофизиологический механизм. Для данной группы препаратов прежде всего имеет значение их прямое антикоагулянтное действие, увеличивающее риск спонтанных кровотечений вследствие нарушения тех или иных звеньев гемостаза. В дополнение к этому гепарин может приводить к ВМК путем гепарин-индуцированной тромбоцитопении [6].

Факторами риска НФГ-индуцированного ВМК являются АГ, болюсное введение препарата, тромбоцитопения, исходный размер гематомы и значение АЧТВ $>80-90$ с [28]. Описаны данные о повышении частоты кровотечений у пациентов с удлинением АЧТВ более чем в два раза по сравнению с верхней границей терапевтического диапазона [6]. На каждое 10-секундное увеличение АЧТВ число больших кровотечений может возрасти на 7% [29]. На риск развития ВМК при применении НМГ влияют и такие факторы, как возраст пациентов старше 75 лет, ХБП и тромбоцитопения [6]. Кроме того, при применении обеих групп антикоагулянтов фактором риска служит сопутствующая антитромбоцитарная терапия.

Клиническая картина гепарин-индуцированного ВМК не отличается от таковой при кровоизлиянии, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5].

Диагностика. Для диагностики рассматриваемых осложнений применяются те же методы, что для диагностики ГИ в целом [5]. В лабораторных данных особое внимание следует обращать на АЧТВ [29].

Лечение. Показаны немедленное прекращение терапии препаратом-индуктором и быстрое восстановление нарушения коагуляции. Пациенты с ВМК, которые получают нефракционированный гепарин или НМГ, должны получать протамина сульфат (1 мг / 100 ЕД гепарина или 1 мг эноксапарина). Дозу протамина следует корректировать в зависимости от времени, прошедшего с момента последней инфузии гепарина. Например, если введение гепарина было прекращено в течение предшествующих 30–60 мин, доза протамина составляет 0,5–0,75 мг / 100 ЕД гепарина; если инфузия гепарина была прекращена в течение предшествующих 60–120 мин, доза протамина составляет 0,375–0,5 мг / 100 ЕД гепарина; если инфузия гепарина была прекращена более 120 мин назад, доза протамина составляет 0,25–0,375 мг / 100 ЕД гепарина. Важно помнить, что протамина сульфат должен вводиться внутривенно в течение 10 мин в дозах, не превышающих 50 мг, из-за потенциального риска тяжелой системной гипотензии [30].

Профилактика. Мерами профилактики являются контроль АГ и отказ от употребления алкоголя [6].

Антиагреганты

Антиагрегантные (антитромбоцитарные) препараты являются фактором риска развития спонтанного ВМК, а также увеличения его объема и повышения показателей смертности, ассоциированных с данным осложнением

фармакотерапии [31]. Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота (АСК) применяется в течение многих десятилетий, оценка соотношения польза-риск при ее применении остается предметом исследований, а ненадлежащее использование АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является распространенным явлением. В частности, применение АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сосудистых событий, включая ишемический инсульт, связано с повышенным риском ВМК (отношение рисков 1,35; $p=0,03$) [31]. Частота ГИ на фоне применения АСК составляет 0,12% [32]. У пациентов, получающих тканевый активатор плазминогена, АСК увеличивает риск появления раннего неврологического дефицита вследствие развития ВМК в 3,7 раза [32].

В регистре SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) исходная антитромбоцитарная терапия была наиболее значимым фактором риска рассматриваемого осложнения фармакотерапии, при этом комбинация АСК и клопидогрела увеличивала вероятность возникновения ВМК в 3 раза, а монотерапия АСК — в 2 раза [33]. А.М. Naidech и соавт. [34] приводят данные о том, что усиление ингибирования тромбоцитов коррелирует с увеличением объема ВМК через 12 ч, объема внутрижелудочкового кровоизлияния, повышением риска смерти через 14 дней, а также с неблагоприятным исходом через 3 мес. При ретроспективном сравнительном анализе пациентов с ВМК, получавших АСК или клопидогрел, P.G. Campbell и соавт. [35] выявили больший размер ВМК, увеличение длительности госпитализации и более высокую смертность в группе клопидогрела. По имеющимся данным, распространенность ВМК на фоне применения ингибиторов рецепторов $\text{P}_{2b}/\text{P}_{2a}$ составляет для абциксимаба 5,5%, для тирофибана 7,4%. Для клопидогрела и тикагрелора развитие ВМК описано с частотой 0,25 и 0,64% соответственно [6].

Однако в литературе имеются и другие данные относительно риска ВМК при применении АСК. Так, в ретроспективном исследовании типа случай-контроль, включавшем 3137 пациентов с ВМК или САК, прием АСК не был ассоциирован с увеличением риска развития ГИ, более того, он был ассоциирован со снижением риска развития САК [36]. В отечественных клинических рекомендациях также отмечается, что риск ГИ или геморрагической трансформации инфаркта мозга при назначении АСК при ишемическом инсульте незначителен [37].

Риск ВЧК увеличивается при применении комбинированной антитромботической терапии. Согласно данным регистров, у пациентов, получающих антитромботическую терапию, в сравнении с лицами, не получавшими такой терапии, самые высокие коэффициенты риска (КР) для ВЧК наблюдались для комбинаций АСК в сочетании с дипиридамолом плюс клопидогрел [КР 6,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,71–10,7], варфарин плюс АСК и клопидогрел (КР 4,38; 95% ДИ 2,71–7,09), ривароксабан плюс АСК (КР 3,82; 95% ДИ 2,46–5,95) и варфарин плюс АСК (КР 3,40; 95% ДИ 2,99–3,86) [38].

Патофизиологический механизм. Увеличение риска ВМК при применении антиагрегантов обусловлено геморрагическим диатезом — патологическим состоянием, которое проявляется повышенной кровоточивостью или спон-

танными кровотечениями вследствие нарушения тромбоцитарного звена гемостаза [6].

Факторы риска. Риск ГИ увеличивает применение комбинаций препаратов, влияющих на систему гемостаза, таких как антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, несмотря на дополнительный положительный эффект у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом или транзиторной ишемической атакой [32]. С увеличением частоты кровотечений ассоциировано одновременное применение АСК с варфарином или гепарином и антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов [6]. Кроме того, факторами риска ВМК на фоне приема АСК являются инсульт и носовое кровотечение в анамнезе; АГ; возраст старше 75 лет; негроидная раса; доза АСК >650 мг/сут.; депозиты амилоида; новообразования; сосудистые мальформации или аневризмы [32].

Для ингибиторов рецепторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов факторами риска ВМК являются возраст старше 75 лет, ХБП и тромбоцитопения [6].

Клиническая картина и диагностика ВМК, индуцированного приемом антиагрегантов, не имеет каких-либо особенностей по сравнению с ВМК вследствие других причин [6].

Лечение. При рассмотрении проблемы ВМК, ассоциированного с применением антиагрегантов, определение точной роли антитромбоцитарных препаратов в его формировании, росте и исходе, а также значение реверсии антиагрегантного эффекта требует большего количества клинических данных. Пациенты, у которых развились геморрагические осложнения на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), представляют собой довольно сложную популяцию больных, для которых отсутствуют протоколы ведения, основанные на рандомизированных клинических исследованиях. В клинических рекомендациях имеется следующий алгоритм ведения этой очень сложной группы пациентов [39]: в случае жизнеугрожающего кровотечения, к которому относится активное ВЧК, требуется немедленно приостановить прием всех антитромботических препаратов; после остановки кровотечения следует в обязательном порядке пересмотреть необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии или монотерапии антиагрегантом, предпочтительно ингибитором рецепторов P_2Y_{12} ; приостановить и отменить прием ПОАК; провести экстренное хирургическое вмешательство или эндоскопическую остановку кровотечения в случае, если это будет возможным [39].

Учитывая вероятную связь между применением антиагрегантов, объемом внутрижелудочкового кровоизлияния и риском летального исхода, в качестве одной из возможных стратегий снижения роста гематомы и смертности предлагается устранение эффекта антитромбоцитарных препаратов путем переливания тромбоцитарной массы [40]. Как установлено, переливание донорских тромбоцитов (10–12,5 ЕД тромбоконцентрата) восстанавливает нормальную функцию тромбоцитов у пациентов, принимающих АСК и клопидогрел [40]. Однако у больных с ГИ, получавших антиагреганты, возможный положительный эффект трансфузии тромбоцитарной массы не установлен [1]. Более того, согласно результатам ис-

следования PATCH (Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy), в котором изучали эффект переливания донорских тромбоцитов в течение 6 ч после острого супратенториального ВМК у 190 пациентов, получавших антитромботическую терапию, использование тромбоцитарной массы увеличивает риск смерти или инвалидизации через 3 мес [41]. Следовательно, переливание тромбоцитов не следует проводить у пациентов с ВМК, принимающих антитромбоцитарные препараты. Реверсия антитромбоцитарного эффекта антиагрегантных препаратов на фоне трансфузии тромбоцитарной массы в настоящее время не подтверждается убедительными клиническими данными и на данном этапе должна рассматриваться исключительно как экспериментальная [32].

Возобновление приема антиагрегантов после ГИ. Пациенты, перенесшие ВМК, могут иметь факторы риска тромбэмболических осложнений, но несмотря на это роль антитромботических препаратов у данной категории больных остается терапевтической дилеммой с противоречивыми данными и рекомендациями [42]. В настоящее время нет убедительных доказательств для принятия решения о том, следует ли в принципе начинать/возобновлять антиагрегантную терапию у пациентов после ВМК, и если начинать, то когда. Для решения этого вопроса необходимы специально спланированные рандомизированные контролируемые и обсервационные исследования [42]. Согласно российским рекомендациям [1], больных, перенесших ГИ, получавших антиагрегантную терапию по поводу других заболеваний или для профилактики сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных осложнений и имеющих показания для ее назначения, следует рассматривать в качестве кандидатов для возобновления соответствующей терапии. У пациентов, перенесших ГИ и имеющих показания для проведения антиагрегантной терапии, возможно ее возобновление, однако существующих данных недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальные сроки ее возобновления [1].

Решение о прекращении или продолжении приема ДАТ в этой ситуации во многом зависит от баланса ишемических рисков и рисков развития кровотечения [39]. Как следует из согласительного документа рабочей группы Европейского кардиологического общества по тромботическим событиям (European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis) [42], имеются лишь ограниченные данные о времени прекращения или возобновления антитромбоцитарной терапии (в том числе на неопределенный срок) после ВЧК. У конкретного пациента необходимо тщательно проанализировать и соотнести риск тромбообразования и кровотечения. В целом, следует рассмотреть вопрос о возобновлении антитромбоцитарной терапии после ее временного прекращения, если тромботический риск очень высок [острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента с лекарственным покрытием нового поколения в срок менее 8 сут назад] или высок (ОКС, ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием нового поколения в срок от 8 до 30 дней назад) [42].

Кроме того, при принятии решения о возобновлении терапии можно руководствоваться инструкцией к со-

ответствующему препарату; так, для АСК ВЧК является противопоказанием, ВЧК в анамнезе является противопоказанием к применению тикагрелора, инсульт в анамнезе является противопоказанием к применению прасу-грела [43].

Профилактика. Основными мерами профилактики ВМК на фоне применения антиагрегантной терапии являются контроль уровня артериального давления у пациентов с АГ и оптимизация объема и продолжительности тройной и двойной антитромбоцитарной терапии согласно существующим рекомендациям [44–46]. При высоком

риске кровотечений (о котором в том числе свидетельствует ВЧК в анамнезе) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST рекомендуется рассмотреть целесообразность уменьшения длительности ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P₂Y₁₂-рецептора тромбоцитов) до 6 мес [46]. У пациентов с ГИ в анамнезе не рекомендуется длительное совместное использование АСК и низкой дозы ривароксабана [46]. В случае высокого риска кровотечения продолжительность приема клопидогрела после ЧКВ в связи со стабильной стенокардией может быть уменьшена до 3 мес [45].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Минздрав России, Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация анестезиологов и реаниматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Пересмотр 2020 г. Доступно по ссылке: https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf (дата обращения 09.07.2022). [Clinical guidelines. hemorrhagic stroke. Ministry of Health of Russia, Association of Neurosurgeons of Russia, All-Russian Society of Neurologists, Association of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia, Association of Rehabilitologists of Russia. 2020 revision. Available from: https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf (accessed 09.07.2022) (In Russ.)].
2. Парфенов ВА. Нарушения мозгового кровообращения. В кн.: Парфенов ВА, Яхно НН, Зиновьева ОЕ. Нервные болезни. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2021. С. 22–72. [Parfenov VA. Cerebral circulation disorders. In: Parfenov VA, Yakhno NN, Zinovieva OE. *Nervnye bolezni* [Nervous diseases]. Moscow: ООО Publishing House Medical Information Agency; 2021. P. 22–72 (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121–30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA, Kulesh AA. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):121–30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
4. Unnithan AKA, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
5. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864
6. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 237–51.
7. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1588–93. doi: 10.1161/01.STR.0000170642.39876.f2
8. Liotta EM, Prabhakaran S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):1151–5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.015
9. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, et al. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990 May;21(5):726–30. doi: 10.1161/01.str.21.5.726
10. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1272–4. doi: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f
11. Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al; INTERACT1 Investigators. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):314–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cbb4
12. Witt DM, Delate T, Hylek EM, et al. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. *Thromb Res*. 2013;132(6):770–5. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.024
13. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007 Oct;100(10):599–607. doi: 10.1093/qjmed/hcm076
14. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraisosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):193–7. doi: 10.1212/wnl.59.2.193
15. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Sävland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*. 2002 Sep;97(3):531–6. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0531
16. Siddiqui FM, Bekker SV, Qureshi AI. Neuroimaging of hemorrhage and vascular defects. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan;8(1):28–38. doi: 10.1007/s13311-010-0009-x
17. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1320–5. doi: 10.1001/archneur.65.10.1320
18. Сычев ДА, Остроумова ОД, Остроумова ТМ и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. В кн.: Де ВА, Загородникова КА, Ивашенко ДВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. Москва: Прометей; 2022. С. 31–450. [Sychev DA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Risk factors for drug-induced diseases. In: De VA, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, et al. *Lekarstvenno-inducirovannye zabolevaniya* [Drug-induced diseases]. Moscow: Prometheus; 2022. P. 31–450 (In Russ.)].
19. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2450–8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
21. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612–76. doi: 10.1093/europace/euab065

22. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206424. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.6424
23. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019 Sep;4(3):198-223. doi: 10.1177/2396987319841187
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
25. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 (In Russ.)].
26. Остроумова ОД, Остроумова ТМ. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 [Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 (In Russ.)].
27. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1569-81.
28. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3379-85. doi: 10.1182/blood-2017-02-767285
29. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):287S-310S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.287S
30. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
31. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*. 1992 Sep 9;268(10):1292-300. doi: 10.1001/jama.1992.03490100090033
32. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1801-7. doi: 10.1161/01.STR.0000174189.81153.85
33. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1524-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815
34. Naidech AM, Bendok BR, Garg RK, et al. Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4):684-8; discussion 688. doi: 10.1227/01.NEU.0000351769.39990
35. Campbell PG, Yadla S, Sen AN, et al. Emergency reversal of clopidogrel in the setting of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2011 Jul-Aug;76(1-2):100-4; discussion 59-60. doi: 10.1016/j.wneu.2011.02.010
36. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):566-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e6ffa
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID: 171. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (дата обращения 09.07.2022). [Ministry of Health of the Russian Federation. Rubricator of clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. ID: 171. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (accessed 09.07.2022) (In Russ.)].
38. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202575. doi: 10.1371/journal.pone.0202575
39. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):113-63. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163 [Dual antithrombotic therapy for coronary heart disease: 2017 update. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):113-63. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163 (In Russ.)].
40. Beshay JE, Morgan H, Madden C, et al. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):307-18. doi: 10.3171/2009.7.JNS0982
41. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2605-13. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0
42. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al; ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 May 14;38(19):1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454
43. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Регистр лекарственных средств России. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения 13.07.2022). [rlsnet.ru/drugs [internet]. RLS. Register of medicines of Russia. Available from: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed 07.13.2022) (In Russ.)].
44. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103 [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103 (In Russ.)].
45. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076

[Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 (In Russ.)].

46. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеишиков ДА и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST* электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449

[Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.08.2022/26.10.2022/28.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
Листратов А.И. <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>
Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Болезнь Альцгеймера и COVID-19

Коберская Н.Н.^{1,2}, Рошин Ф.А.¹

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; ²Российский геронтологический
научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

У пожилых пациентов с COVID-19 отмечается снижение когнитивных функций; высказано предположение, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию болезни Альцгеймера (БА) и другим отдаленным неврологическим последствиям. В обзоре рассматривается несколько параллелей между БА и COVID-19 в отношении механизмов патогенеза и факторов риска. Обсуждаются возможные механизмы, посредством которых COVID-19 может инициировать БА. К ним относятся системное воспаление, гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, врожденная иммунная активация, окислительный стресс, прямое вирусное поражение. Показано, что усиленная экспрессия ангиотензин-рениновых рецепторов (ACE2) может представлять собой фактор риска COVID-19 у пациентов с БА. При попадании в центральную нервную систему вирус SARS-CoV-2 может напрямую активировать иммунные реакции, опосредованные глиальными клетками, что в свою очередь может привести к накоплению бета-амиоида и последующему дебюту или прогрессированию текущей БА. Обсуждается участие воспалительных биомаркеров, в том числе интерлейкинов (ИЛ): ИЛ6, ИЛ1, а также галектина-3, в качестве связующего звена между COVID-19 и БА. Обсуждаются основания для применения мемантина (акатинола мемантина) у пациентов с COVID-19 с целью профилактики развития когнитивного дефицита. Был показан положительный эффект мемантина в отношении нейровоспалительных процессов при возникновении или усугублении когнитивного дефицита, в снижении церебрального вазоспазма и эндотелиальной дисфункции при вирусных инфекциях. Терапия мемантином может улучшить повседневную активность и снизить риск тяжелого течения при заражении SARS-CoV-2.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; коронавирусная инфекция; COVID-19; инфекция SARS-CoV-2; мемантин; акатинол мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН, Рошин ФА. Болезнь Альцгеймера и COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):89–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-89-97

Alzheimer's disease and COVID-19

Koberskaya N.N.^{1,2}, Roshchin F.A.¹

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;

²Russian Clinical and Research 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; ²16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia

In elderly patients with COVID-19 cognitive functions decline; it has been suggested that SARS-CoV-2 infection may lead to the development of Alzheimer's disease (AD) and other long-term neurological consequences. We review several parallels between AD and COVID-19 in terms of pathogenetic mechanisms and risk factors. Possible mechanisms through which COVID-19 can initiate AD are discussed. These include systemic inflammation, hyperactivation of the renin-angiotensin system, innate immune activation, oxidative stress, and direct viral damage. It has been shown that increased expression of angiotensin-renin receptors (ACE2) may be a risk factor for COVID-19 in patients with AD. When entering the central nervous system, the SARS-CoV-2 virus can directly activate glial cell-mediated immune responses, which in turn can lead to the accumulation of beta-amyloid and the subsequent onset or progression of current AD. The involvement of inflammatory biomarkers, including interleukins (IL): IL6, IL1, as well as galectin-3, as a link between COVID-19 and AD is discussed. The rationale for the use of memantine (akatinol memantine) in patients with COVID-19 in order to prevent the development of cognitive deficits is discussed. Memantine has been shown to have a positive effect on neuroinflammatory processes in the onset or exacerbation of cognitive deficits, in reducing cerebral vasospasm and endothelial dysfunction in viral infections. Memantine therapy may improve everyday activity and reduce the risk of severe SARS-CoV-2 infection.

Keywords: cognitive impairment; Alzheimer's disease; coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2 infection; memantine; akatinol memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN, Roshchin FA. Alzheimer's disease and COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):89–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-89-97

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, был зарегистрирован широкий спектр неврологических и психоневрологических симптомов, в том числе потеря обоняния (аносмия) или вкуса (агевзия), головная боль, головокружение и эпилептический синдром [1–4]. Исследование французских ученых показало, что у трети пациентов с COVID-19, госпитализированных в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, отмечались объективные когнитивные нарушения на момент выписки [5]. Многочисленные исследования связывали болезнь Альцгеймера (БА) с вирусными патогенами. Исследование большой когорты пациентов выявило множество вирусов, которые оказывают влияние на биологические механизмы, связанные с БА [6]. Среди них семейство вирусов герпеса, включая вирус простого герпеса (ВПГ) и вирус герпеса человека, является наиболее изученным в отношении БА [7–10]. Гипотеза, которая рассматривает ВПГ в качестве этиологического фактора развития БА, берет начало в 1982 г. [11]. На сегодняшний день накопленные результаты эпидемиологических, патоморфологических исследований, экспериментальных исследований на животных подтверждают эту гипотезу [12]. Например, результаты популяционного когортного исследования показали высокую связь серопозитивности к ВПГ с БА [13]. ВПГ-индуцированный герпетический энцефалит вызывает повреждение гиппокампа, а также височных и лобных долей — областей мозга, которые поражаются при БА, и вызывает когнитивный фенотип, сходный с БА [14, 15]. Также было показано, что в головном мозге при БА 90% амилоидных отложений содержали вирусную ДНК (ВПГ), а 72% ДНК вируса были связаны с бляшками. Британские ученые считают, что ВПГ является основной причиной образования амилоидных бляшек и, таким образом, вероятно, является важным этиологическим фактором БА [16].

Поскольку снижение когнитивных функций также было описано у пожилых пациентов с COVID-19, было высказано предположение, что инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию БА и другим отдаленным неврологическим последствиям [17, 18]. Риск смертности от COVID-19 у пожилых людей в пять раз выше, чем у населения в целом [19]. Проведенное в Испании ретроспективное исследование показало, что когнитивные нарушения являются одним из наиболее частых (29,1%) симптомов у пациентов с COVID-19, а БА была наиболее распространенным диагнозом у пациентов с когнитивными нарушениями и подтвержденным COVID-19 (9,3% от числа всех пациентов) [20]. Пациенты с БА являются наиболее уязвимыми к инфекции COVID-19, потому что они не могут адекватно запомнить или понять какие-либо из предлагаемых мер предосторожности в области общественного здравоохранения (например, физическое дистанцирование и использование масок) [19]. Было показано, что частота обращений в отделения неотложной помощи, госпитализации и смертности от инфекции COVID-19 у пациентов с БА выше, чем у здоровых пожилых людей [21]. Кроме того, физическое дистанцирование невозможно для тех, кто зависит от других людей в повседневной деятельности и удовлетворении основных потребностей, особенно для людей с симптомами деменции [22]. Пожилые пациенты с деменцией имеют более высокий риск заражения COVID-19 и смертности от инфекции COVID-19. В связи с этим пациенты с БА находят-

ся в изоляции в течение более длительного периода, чтобы оправиться от инфекции или защитить себя от заражения [23]. Длительный период социальной изоляции также способствует развитию нейropsychиатрической симптоматики и нарастанию поведенческих нарушений [23].

Факторы риска БА и COVID-19

В литературе рассматривается несколько параллелей между БА и COVID-19 в отношении механизмов патогенеза и факторов риска [24]. Примечательно, что БА и COVID-19 имеют несколько общих факторов риска, таких как возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и носительство гена *ApoE4*. Данный факт может частично объяснить повышенную распространенность инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с БА. Пожилой возраст является фактором риска БА и одновременно самым сильным предиктором смертности при COVID-19 [25]. Старение может вызывать выработку активных форм кислорода, модификацию эпигенетики и изменения экспрессии генов или уровней экспрессии РНК, которые способствуют патогенезу как БА, так и COVID-19 [26, 27]. Несколько патологических механизмов, по-видимому, связаны с потенциальным повышенным риском развития БА у пациентов с COVID-19. Ген *ApoE4* увеличивает риск развития спорадической формы БА, инициируя и ускоряя накопление, агрегацию и отложение бета-амилоида (A β) в мозге [28], и может быть вовлечен в патогенез инфекции SARS-CoV-2. На основании анализа данных биобанка Великобритании, включавшего людей 48–86 лет, было показано, что аллель *ApoE4* увеличивает риск развития тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2, независимо от ранее существовавшей деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [29]. *ApoE4* не только влияет на функцию липопротеинов, но также снижает активность про- и противовоспалительных макрофагов [30]. Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) для проникновения в клетки. Рецепторы ACE2 распространены в альвеолярных клетках II типа в легких, где *ApoE* является одним из генов с высокой экспрессией [31]. Белковые продукты кластера *ApoE* могут играть роль рецепторов для SARS-CoV-2, поскольку, как было показано, они являются рецепторами для различных вирусов, в том числе вируса гепатита С и вируса герпеса [32]. Более того, *ApoE*-дисфункция связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, которые являются факторами риска тяжелых форм COVID-19 [33, 34]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, связывающие генотипы *ApoE* с тяжестью COVID-19.

БА может способствовать заражению SARS-CoV-2 посредством дисрегуляции Ca^{2+} . Олигомеры A β интегрируются в плазму мембраны и образуют поры, обеспечивающие прохождение Ca^{2+} [35]. Олигомеры A β также напрямую стимулируют N-метил-D-аспарагиновую кислоту (специфический агонист рецептора NMDA, имитирует действие глутамата — нейротрансмиттера, который обычно взаимодействует с этим рецептором), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (рецепторы AMPA — не NMDA ионотропные трансмембранные рецепторы глутамата, которые обеспечивают быструю синаптическую передачу в центральной нервной системе — ЦНС)

и потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} [36]. Аномальное повышение внутриклеточного Ca^{2+} способствует развитию БА посредством множества механизмов, включая формирование нейрофибриллярных клубочков, электрофизиологических нарушений, и гибели/дегенерации нейронов [37]. Было показано, что РНК-содержащие вирусы изменяют гомеостаз Ca^{2+} за счет разрушения кальциевых каналов, что приводит к гибели клеток-хозяев, облегчая вирусную репликацию [38]. Таким образом, несмотря на отсутствие достаточных экспериментальных данных, возможно, что дисрегуляция Ca^{2+} в головном мозге при БА облегчает жизненный цикл вирусов, в том числе и COVID-19.

Нейровизуализационные исследования показали изменение функциональной целостности головного мозга, особенно гиппокампа, у выздоровевших пациентов с COVID-19 при последующем наблюдении через 3 мес [39]. Как было показано в экспериментальных исследованиях, гиппокамп является областью, особенно уязвимой при респираторных вирусных инфекциях [40, 41]. Атрофия гиппокампа связана со снижением когнитивных функций и отмечается у пациентов с БА [42]. Патология гиппокампа, опосредованная SARS-CoV-2, по-видимому, лежит в основе нейрокогнитивных нарушений после COVID-19 [39, 41]. Недавнее американское исследование показало снижение нейрогенеза в гиппокампе людей, инфицированных SARS-CoV-2, что может способствовать дисфункции/потере нейронов и, в конечном счете, развитию нейрокогнитивных или нейропсихиатрических симптомов. Отсутствие подобных изменений головного мозга у пациентов, умерших от других инфекций или сердечно-сосудистых заболеваний, может свидетельствовать, что процессы нейровоспаления и гипоксии при COVID-19 могут быть специфичны для данной инфекции [42].

Общие механизмы БА и COVID-19

Хотя прямых доказательств прямой связи БА и COVID-19 до сих пор не появилось, обсуждается несколько возможных механизмов, посредством которых COVID-19 может инициировать развитие БА. К ним относятся системное воспаление, гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), врожденная иммунная активация, окислительный стресс, прямое вирусное поражение.

Системное воспаление

Все больше данных свидетельствует о том, что нейровоспаление является важным фактором патофизиологии нейродегенеративных заболеваний, таких как БА [43–45]. В ряде исследований было показано, что системная воспалительная реакция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, частично опосредована чрезмерной стимуляцией NLRP3 — белка, который у человека кодируется геном *NLRP3*, расположенным на длинном плече 1-й хромосомы. Активированный NLRP3 в свою очередь вызывает иммунный ответ. Мутации в гене *NLRP3* связаны с рядом органоспецифических аутоиммунных заболеваний. NLRP3 играет определенную роль в патогенезе геморрагического инсульта [46], а также БА, болезни Паркинсона и прионных болезней [47]. Кроме того, в развитии БА у пациентов с COVID-19 могут участвовать провоспалительные цитокины, такие как интерлейки-

ны (ИЛ), фактор некроза опухоли α , продуцируемый иммунными клетками в ответ на инфекцию [48, 49]. Основными мишенями ИЛ17 являются нейтрофилы, которые приводят к повреждению ЦНС, в свою очередь при тяжелом течении COVID-19 высокие уровни ИЛ являются предикторами атрофии гиппокампа [49], что является одной из патоморфологических характеристик БА. Системное воспаление считается патофизиологическим механизмом развития БА [50]. Провоспалительные цитокины изменяют способность клеток микроглии фагоцитировать А β , способствуя накоплению А β и формированию амилоидных бляшек [51]. Воспаление опосредуется интерферонами I типа при вирусной инфекции и в ответ на образование амилоидных фибрилл, содержащих нуклеиновые кислоты, что приводит к гибели синапсов. Амилоидные фибриллы могут захватывать вирусные частицы, усиливая ответ интерферонов. Нейровоспаление играет ключевую роль в патогенезе БА. Иммунный ответ при COVID-19 может ускорить прогрессирование воспалительной нейродегенерации головного мозга. Вирус-индуцированный цитокиновый шторм, связанный с массивным высвобождением медиаторов, проникающих в ЦНС, может усиливать нейровоспаление и способствовать процессу нейродегенерации [52, 53]. Потенциальное увеличение риска развития БА у пациентов с COVID-19 может быть связано с А β , который является и антимикробным пептидом. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в свою очередь может способствовать генерации бета-амилоидного каскада как части иммунного ответа, приводящего к отложению А β [54]. В.С. McLoughlin и соавт. [55] показали, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 и развившимся во время госпитализации делирием через 1 мес после выписки из стационара отмечались более низкие когнитивные показатели. Существует достаточно доказательств того, что микроглия головного мозга играет большую роль в патогенезе БА, вызывая нейровоспалительные реакции, стимулирующие продукцию А β [56]. Несколько ключевых молекулярных и клинических проявлений БА, таких как накопление А β , потеря нейронов и снижение памяти, могут усугубляться после взаимодействия микроглии с вирусом SARS-CoV-2 [56]. Потенциальные механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 можно резюмировать следующим образом: прямая инфекция SARS-CoV-2 в ЦНС; системная гипervоспалительная реакция на SARS-CoV-2; цереброваскулярная ишемия из-за эндотелиальной дисфункции; тяжелая коагулопатия; искусственная вентиляция легких в связи с острым респираторным дистресс-синдромом или тяжелой формой болезни; дисфункция периферических органов. В таблице обобщены потенциальные механизмы, связывающие инфекцию SARS-CoV-2 и развитие БА.

Роль РАС

Имеются данные, свидетельствующие о том, что экспрессия ACE2 может подавляться после связывания рецептор-связывающего домена гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 с клеточным ACE2 [61]. Снижение уровня ACE2 может привести к увеличению экспрессии ангиотензина II, важнейшего фактора РАС и основного системного регулятора артериального давления [62]. В свою очередь вирус SARS-CoV-2 может также стимулировать активность РАС опосредованно, вызывая выработку нейротоксинов и провоспалительных факторов, действующих на астроци-

ты [62]. Патоморфологические исследования показали, что экспрессия *ACE2* увеличивается в головном мозге у пациентов с БА по сравнению со здоровым контролем [63]. Кроме того, полногеномные ассоциативные исследования (исследование ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками GWAS) выявили, что экспрессия гена *ACE2* повышена в головном мозге при БА [64]. Таким образом, усиленная экспрессия *ACE2* может представлять собой фактор риска COVID-19 у пациентов с БА. Интересно, что ингибиторы *ACE2* были представлены как потенциальные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая БА [65]. В нигростриальной системе гиперактивация РАС усугубляет окислительный стресс и воспалительную реакцию микроглии, способствуя дофаминергической дегенерации и развитию БА [62]. Действительно, вклад РАС головного мозга в развитие БА был продемонстрирован и в ряде наблюдательных и экспериментальных исследований, посвященных БА [66].

Окислительный стресс

Окислительный стресс вызывается состоянием дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантной защитной системой, которая участвует в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 [67]. Эти данные подтверждаются в исследовании I. Panfoli [68]. Исследование A. Nasi и соавт. [69] показало, что производство активных форм кислорода может индуцировать перекисное окисление липидов, что сопровождается образованием свободных радикалов. В настоящее время развитие многих болезней связывают с разрушительным действием оксидантов — свободных радикалов. Старение приводит к окислительно-восстановительному

дисбалансу, характеризующемуся образованием избыточного количества активных форм кислорода или дисфункцией антиоксидантной системы, что приводит к развитию окислительного стресса [58]. У пациентов с БА наблюдается значительная степень внутримозгового окислительного повреждения, связанного с аномально выраженным накоплением Аβ и отложением тау-протеина [58]. Другое исследование показало, что липидно-перекисное окисление может вызвать окислительную дисфункцию ключевых энергетических комплексов в митохондриях и способствовать нейродегенерации, что в конечном итоге может способствовать развитию БА, а оксидативный стресс, как известно, является одним из ключевых звеньев патогенеза БА [70].

Прямая вирусная инвазия

Как и другие коронавирусы человека, SARS-CoV-2 обладает нейроинвазивными, нейротропными и нейровирулентными свойствами [71]. При попадании в ЦНС SARS-CoV-2 может напрямую активировать иммунные реакции, опосредованные глияльными клетками, что в свою очередь может привести к накоплению Аβ и последующему дебюту или прогрессированию текущей БА [56]. Кроме того, прямое инфицирование нейронов в когнитивных структурах вызывает нейровоспаление и некроз нейронов, что дополнительно стимулирует развитие БА [72]. Важно отметить, что повышенный уровень *ACE2* у пациентов с БА может сделать их более восприимчивыми к инфекции COVID-19 [64].

Воспалительные биомаркеры

Некоторые воспалительные биомаркеры, в том числе ИЛ (ИЛ6, ИЛ1) и галектин-3 (Гал-3), были предложены в качестве связующего звена между COVID-19 и БА. ИЛ6

представляет собой один из наиболее изученных цитокинов при COVID-19. Уровень ИЛ6 связан с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 и повышением риска летального исхода. ИЛ6 представляет собой надежный прогностический биомаркер при инфекции SARS-CoV-2 [73]. Он также является и прогностическим биомаркером БА. Считается, что его повышенный уровень связан с прогрессированием заболевания и ухудшением когнитивных функций [74]. Таким образом, ИЛ6 представляет собой общий биомаркер для COVID-19 и БА. Он оказывает свое биологическое действие посредством взаимодействия с рецептором ИЛ6 (ИЛ6Р), комплекс данных ИЛ может активировать внутриклеточные пути, участвующие в иммунновоспалительном ответе [75]. Данные процессы могут быть связаны с началом и прогрессированием некоторых заболеваний, в том числе инфекционных, таких как COVID-19, и нейродегенеративных, таких как БА [76]. С. Strafella и соавт. [75] показали, что ИЛ6 и ИЛ6Р могут участвовать в процессах нейровоспа-

Потенциальные механизмы, связанные с риском БА у пациентов с COVID-19 (по [42])

Potential mechanisms associated with the risk of AD in patients with COVID-19 (according to [42])

Путь	Механизм	Источники
Отложение Аβ	Аβ представляет собой антимикробный пептид, вырабатываемый в ответ на инфекцию, как часть иммунитета	[57, 58]
<i>ApoE4</i>	• <i>ApoE4</i> представляет собой фактор риска как для COVID-19, так и для БА; • <i>ApoE4</i> усиливает нарушение ГЭБ; • <i>ApoE4</i> играет важную роль в процессах нейровоспаления, что способствует патогенетическому механизму, лежащему в основе БА	[29, 59]
Нейровоспаление	• <i>ACE2</i> экспрессируется в клетках ЦНС; • SARS-CoV-2 может инфицировать клетки ЦНС; • провоспалительные цитокины могут проникать в ЦНС через поврежденный ГЭБ; • воспалительная реакция в ЦНС может повреждать нейроны ЦНС, что приводит к снижению когнитивных функций	[53, 60]
Активация микроглии	• Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать активацию микроглии, что приводит к потере нейронов; • активация микроглии способствует окислительному стрессу в ЦНС; • повышенный уровень NO нейротоксичен и способствует развитию БА	[17, 51]

Примечание. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

ления, синаптического повреждения, активации микроглии и появлении когнитивных нарушений при развитии БА.

Подобно ИЛ6, ИЛ1 представляет собой прогностический биомаркер инфекции SARS-CoV-2, повышение уровня которого связано с худшим прогнозом SARS-CoV-2 [77]. ИЛ1 является провоспалительным цитокином, который продуцируется несколькими типами клеток, включая глию и нейроны. Было обнаружено, что уровни ИЛ1 повышаются в головном мозге пациентов с БА [78]. Исследования *in vitro* показали, что ИЛ1 может вызывать гибель нейронов путем прямого воздействия на нейроны или опосредованно за счет продукции нейротоксичных веществ. Кроме того, ИЛ1 участвует в физиологической регуляции пластичности гиппокампа и процессов памяти. Данные литературы показали, что изменения уровней ИЛ1, как повышение, так и снижение, связаны с нарушением памяти. Таким образом, повышенный уровень ИЛ1, обнаруженный у пациентов с COVID-19, может способствовать снижению когнитивных функций, что приводит к развитию БА [79].

Гал-3 представляет собой углеводсвязывающий белок, принадлежащий к семейству лектинов. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 был выявлен повышенный уровень Гал-3. Этот цитокин обладает плейотропными функциями, играя ключевую роль в физиологических и патологических процессах, включая воспаление и фиброз [80]. Было высказано предположение, что Гал-3 способствует распространению COVID-19, поддерживая гипervоспалительную реакцию и фиброз легких, что связано с острой фазой диффузного альвеолярного повреждения, отека и гипоксии [81]. Повышенные уровни Гал-3 также были обнаружены в сыворотке пациентов с БА [82]. Исследования на животных моделях БА показали, что Гал-3 может участвовать в агрегации А β и образовании амилоидных бляшек [83]. Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень Гал-3 у пациентов с COVID-19 также может способствовать развитию БА.

Биомаркеры снижения когнитивных функций у пациентов с COVID-19

Биомаркеры нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), такие как тау-протеин, белок легкой цепи нейрофиламента (NfL) и глиальный фибриллярный кислый белок (GFap), повышаются у пациентов с COVID-19, эти изменения связаны как с неврологическими симптомами, так и с тяжестью заболевания [84, 85]. Изменение уровня тау-протеина является биомаркером гибели нейронов. Его уровни повышаются при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА. В частности, биохимический диагноз БА основывается на выявлении биомаркеров в ЦСЖ, характеризующейся снижением А β ₄₂ и повышением уровней общего тау-протеина (t-Tau) и фосфорилированного тау-протеина (p-Tau) [86]. Некоторые авторы обнаружили, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повышение уровня t-Tau в ЦСЖ, что свидетельствует о повреждении нейронов. До настоящего времени уровни А β у таких больных не исследовались. На сегодняшний день только два исследования оценивали роль GFap у пациентов с COVID-19 [84, 87]. Авторы показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 были выявлены более высокие концентрации GFap в плазме крови по сравнению со здоровым контролем. Нейрофиламенты GFap представляют собой белки

цитоскелета нейронов. При повреждении аксонов нейрофиламенты высвобождаются в ЦСЖ. Таким образом, они представляют собой биомаркер повреждения аксонов и гибели нейронов. Уровни нейрофиламентов повышаются при некоторых неврологических расстройствах, включая БА [88]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются биохимические изменения ЦСЖ, свидетельствующие о повреждении нейронов и аксонов, однако необходимы дополнительные исследования для оценки потенциальных неврологических последствий и риска развития БА.

Применение мемантина (акатинола мемантина)

На сегодняшний день, по мнению китайских исследователей, которые провели сетевой метаанализ всех базисных препаратов, использующихся для лечения БА, оптимальным выбором является мемантин (акатинол мемантин, разработанный компанией Merz & Co., Франкфурт-на-Майне, Германия) [89]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА [90]. Мемантин является умеренно аффинным неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-типа). Было показано ингибирующее действие мемантина на рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-HT₃) и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) [91]. P. Seeman и соавт. [92] показали, что активирующее действие мемантина на дофаминовые D₂-рецепторы аналогично по интенсивности таковому на NMDA-рецепторы. Данный фармакологический профиль позволяет мемантину обеспечивать множество фармакодинамических эффектов, продемонстрированных в клинических исследованиях: улучшение симптоматики при БА, нейропротекция, стимуляция нейрогенеза, снижение воспалительной, невропатической или висцеральной боли, противопаркинсонический эффект [91]. Предполагается, что мемантин уменьшает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность нейронов, сохраняя при этом физиологическое действие глутамата на обучение и объем памяти. Рецепторы NMDA-типа в большом количестве находятся в клетках гиппокампа и коры [93]. Механизм обучения и памяти вызывает долговременную активацию нейронов, опосредованную нейротрансмиттером глутамата через NMDA-рецепторы [86]. NMDA-рецепторы являются кальциевыми управляемыми каналами, которые участвуют во взаимодействиях вирус-хозяин. V.V. Costa и соавт. [94] показали, что блокирование активности NMDA-канала посредством мемантина предотвращает гибель нейронов и микроглиоз, вызванные вирусом Зика, *in vitro* и *in vivo*. Мемантин находится на стадии предварительного одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов при заражении вирусом Зика из-за способности уменьшать апоптоз нейронов, продемонстрированный *in vitro* на животных [95]. Это дает основание для применения акатинола мемантина у пациентов с COVID-19 с целью профилактики развития когнитивного дефицита. Было показано, что мемантин эффективен в отношении нейротропных вирусных инфекций, таких как коронавирус человека, вирус иммунодефицита человека, вирус простого герпеса, — введение мемантина уменьшало репликацию вируса в головном мозге за счет восстановления фосфорилирующей функции нейрофиламентов [96]. Благо-

даря противовирусному действию мемантин может быть показан при неврологических заболеваниях вирусной этиологии [96]. Мемантин успешно блокирует нейротоксическое действие вирусных белков [97], приводящих к апоптозу нейронов посредством механизма гиперактивации NMDA-рецепторов [98, 99]. Предполагается, что генерализованная гипералгезия при COVID-19 может быть связана с повышенной возбудимостью глутаматергической системы и может быть клиническим признаком ухудшения состояния пациентов. Блокада NMDA-рецепторов может снизить болевые ощущения, усиливая нейропротективный эффект в головном мозге и значительно снижая возбудимость нейронов при гиперактивности цитокинов, что предполагает использование мемантина при болевых синдромах [100]. Цитокиновый шторм при COVID-19 запускает агрессивные иммунные механизмы с прямым деструктивным эффектом. Исследование на животных моделях продемонстрировало защитную роль мемантина в легочных альвеолах. Блокируя рецепторы NMDA в легких, мемантин приводит к уменьшению воспалительной реакции и окислительного стресса с уменьшением повреждения легких путем ингибирования высвобождения провоспалительных факторов, такие как фактор некроза опухоли α , ИЛ6 и γ -интерферон [101]. Был показан положительный эффект мемантина у животных в отношении нейровоспалительных процессов при возникновении или усугублении когнитивного дефицита [102, 103]. С другой стороны, положительный эффект мемантина был показан в снижении церебрального вазоспазма и эндотелиальной дисфункции [104]. Этот эффект объясняется тем, что цитокиновый шторм в основном вызван дисбалансом возбуждающей глутаматергической системы. Глутаматергическая гиперактивность способствует активации воспалительных механизмов, повышению уровней цитокинов деструктивного действия [105, 106].

Пациенты с диагнозом БА являются группой риска при инфекции SARS-CoV-2 по причине возраста, имеющегося когнитивного дефицита, наличия сопутствующих заболеваний, зависимости от специализированной помощи. По этим причинам терапия мемантином при вирусной инфекции может снизить заболеваемость за счет улучшения психического и когнитивного состояния пациентов, улучшения повседневной активности и служить профилактикой тяжелого течения при заражении SARS-CoV-2. Применение

мемантина может оказать положительный эффект в целях профилактики нарастания когнитивного дефицита у пациентов с бессимптомной БА или с минимальными симптомами БА, инфицированных SARS-CoV-2. Обсуждается применение краткосрочных (14–21 день) курсов мемантина у этих пациентов, особенно находящихся в изоляции или на карантине [107]. Применение мемантина в этих профилактических программах должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями популяции пациентов, подверженных риску заражения SARS-CoV-2, в том числе и пациентов с БА. Профилактические или лечебные рекомендации по применению мемантина могут основываться на его эффективности при когнитивных нарушениях при БА. Терапию мемантином нужно проводить во время карантина или изоляции и продолжать в течение всего периода сохранения риска заражения [107].

Заключение

В настоящее время вопрос «Может ли инфекция SARS-CoV-2 повысить риск развития болезни Альцгеймера?» фактически остается без ответа. Существует острая необходимость в проспективных исследованиях для решения этого вопроса. Неврологические последствия, включая когнитивные нарушения, ведущие к БА, могут представлять собой серьезное осложнение COVID-19. Более подробные клинические, лабораторные и нейropатологические исследования помогут выявить патофизиологические механизмы, лежащие в основе неврологических осложнений COVID-19. В таком сценарии биомаркеры представляют собой надежный инструмент для раннего мониторинга пациентов с COVID-19 и раннего выявления лиц с высоким риском развития неврологических осложнений, таких как БА. В настоящее время данных литературы, позволяющих сделать окончательные выводы, недостаточно, однако связь между БА и COVID-19, по-видимому, существует. Мемантин (акатинол мемантин) представляет собой, с точки зрения клинических нейрофармакологов, терапевтическую альтернативу противовирусным препаратам при COVID-19, сопровождающемся серьезными когнитивными осложнениями. С этой позиции профилактическое назначение мемантина целесообразно у пациентов с COVID-19 и БА или другими заболеваниями, сопровождающимися выраженными когнитивными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beach S, Praschan N, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jul-Aug;65:47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. Epub 2020 May 22.
2. Niazzkar H, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020 Jul;41(7):1667-71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3. Epub 2020 Jun 1.
3. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
4. Zhang J, Wang HL, Wei M, et al. Incidence of cerebrovascular disease as a comorbidity in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 23;12(23):23450-63. doi: 10.18632/aging.104086. Epub 2020 Nov 23.
5. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
6. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul 11;99(1):64-82.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.023. Epub 2018 Jun 21.
7. Mancuso R, Sicurella M, Agostini S, et al. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: link and potential impact on treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Sep;17(9):715-31. doi: 10.1080/14787210.2019.1656064. Epub 2019 Aug 23.
8. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(2):319-53. doi: 10.3233/JAD-142853.

9. Romeo MA, Gilardini Montani MS, Gaeta A, et al. HHV-6A infection dysregulates autophagy/UPR interplay increasing beta amyloid production and tau phosphorylation in astrocytoma cells as well as in primary neurons, possible molecular mechanisms linking viral infection to Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Mar 1;1866(3):165647. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165647. Epub 2019 Dec 19.
10. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, et al. HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 12;11(1):104. doi: 10.1186/s13195-019-0552-6
11. Ball MJ. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? *Can J Neurol Sci.* 1982 Aug;9(3):303-6. doi: 10.1017/s0317167100044115
12. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):979-84. doi: 10.3233/JAD-160152
13. Letenneur L, Peres K, Fleury H, et al. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2008;3(11):e3637. doi: 10.1371/journal.pone.0003637. Epub 2008 Nov 4.
14. Roos KL. Encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1377-81. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00094-8
15. Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis? *Ann Neurol.* 1979 Jan;5(1):2-5. doi: 10.1002/ana.410050103
16. Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol.* 2009 Jan;217(1):131-8. doi: 10.1002/path.2449
17. Mohammadi S, Moosaie F, Aarabi M. Understanding the immunologic characteristics of neurologic manifestations of SARS-CoV-2 and potential immunological mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5263-75. doi: 10.1007/s12035-020-02094-y
18. Wang FZ, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996. doi: 10.12659/MSM.928996
19. Sepulveda-Loyola W, Rodriguez-Sanchez I, Perez-Rodriguez P, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(9):938-47. doi: 10.1007/s12603-020-1469-2
20. Martin-Jimenez P, Munoz-Garcia MI, Seoane D, et al. Cognitive Impairment Is a Common Comorbidity in Deceased COVID-19 Patients: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(4):1367-72. doi: 10.3233/JAD-200937
21. Hardan L, Filtchev D, Kassem R, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Medicina.* 2021;57:1159. doi: 10.3390/medicina57111159
22. Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, et al. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. *Alzheimers Dement.* 2020 Nov;16(11):1571-81. doi: 10.1002/alz.12143. Epub 2020 Aug 12. Erratum in: *Alzheimers Dement.* 2021 May;17(5):906-7.
23. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol.* 2021 Feb;17(2):69-70. doi: 10.1038/s41582-020-00450-z
24. Wang H, Lu J, Zhao X, et al. Alzheimer's disease in elderly COVID-19 patients: potential mechanisms and preventive measures. *Neurol Sci.* 2021 Dec;42(12):4913-20. doi: 10.1007/s10072-021-05616-1. Epub 2021 Sep 22. Erratum in: *Neurol Sci.* 2021 Oct 20.
25. Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 12;12(11):10004-21. doi: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
26. Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han JJ. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell.* 2018 Oct;17(5):e12802. doi: 10.1111/ace1.12802. Epub 2018 Jul 2
27. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2021 Mar;58(3):1017-23. doi: 10.1007/s12035-020-02177-w. Epub 2020 Oct 19.
28. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011 Mar;10(3):241-52. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70325-2
29. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
30. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E – A multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J.* 2017;15:359-65. doi: 10.1016/j.csbj.2017.05.003
31. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019 nCoV. *bioRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/01/26/2020.01.26.919985>
32. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 26;20(23):5939. doi: 10.3390/ijms20235939
33. Kulminski AM, Loika Y, Culminkaya I, et al; Long Life Family Study Research Group. Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index. *Aging Cell.* 2019 Feb;18(1):e12869. doi: 10.1111/ace1.12869. Epub 2018 Nov 21.
34. Kulminski AM, Raghavachari N, Arbeevev KG, et al. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the Long Life Family Study. *Biogerontology.* 2016 Nov;17(5-6):893-905. doi: 10.1007/s10522-016-9659-3. Epub 2016 Jul 22.
35. Green KN, LaFerla FM. Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. *Neuron.* 2008 Jul 31;59(2):190-4. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.013
36. Green KN, Peers C. Amyloid beta peptides mediate hypoxic augmentation of Ca(2+) channels. *J Neurochem.* 2001 May;77(3):953-6. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00338.x
37. Bezprozvanny I, Mattson MP. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2008 Sep;31(9):454-63. doi: 10.1016/j.tins.2008.06.005. Epub 2008 Jul 31.
38. Chen X, Cao R, Zhong W. Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections. *Cells.* 2019 Dec 30;9(1):94. doi: 10.3390/cells9010094
39. Lu Y, Li X, Geng D. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
40. Abate G, Memo M, Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action. *Healthcare.* 2020;8(3):286. doi: 10.3390/healthcare8030286
41. Jacomy H, Frago G, Almazan G. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006 Jun 5;349(2):335-46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049
42. Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021 Feb 27;11(3):305. doi: 10.3390/brain-sci11030305
43. Klein R, Soung A, Sissoko C, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res Square.* 2021;rs.3.rs-1031824. doi: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1
44. Moradi Majd R, Mayeli M, Rahmani F. Pathogenesis and promising therapeutics of Alzheimer disease through eIF2 α pathway and correspondent kinases. *Metab Brain Dis.* 2020 Dec;35(8):1241-50. doi: 10.1007/s11011-020-00600-8. Epub 2020 Jul 17.
45. Shamim D, Laskowski M. Inhibition of Inflammation Mediated Through the Tumor Necrosis Factor α Biochemical Pathway Can Lead to Favorable Outcomes in Alzheimer Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017 Jul 28;9:1179573517722512. doi: 10.1177/1179573517722512
46. Ren H, Han R, Chen X, et al. Potential therapeutic targets for intracerebral hemorrhage-associated inflammation: An update. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Sep;40(9):1752-68. doi: 10.1177/0271678X20923551. Epub 2020 May 19.

47. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013 Jan 31;493(7434):674-8. doi: 10.1038/nature11729. Epub 2012 Dec 19.
48. Kalovyrna N, Apokotou O, Boulekou S, et al. A 3'UTR modification of the TNF- α mouse gene increases peripheral TNF- α and modulates the Alzheimer-like phenotype in 5XFAD mice. *Sci Rep*. 2020 May 26;10(1):8670. doi: 10.1038/s41598-020-65378-2
49. Munoz P, Ardiles AO, Perez-Espinosa B, et al. Redox modifications in synaptic components as biomarkers of cognitive status, in brain aging and disease. *Mech Ageing Dev*. 2020 Jul;189:111250. doi: 10.1016/j.mad.2020.111250. Epub 2020 May 17.
50. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):383-421. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x
51. Koenigsnecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci*. 2005 Sep 7;25(36):8240-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005
52. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's Disease and Preventative Mitigation Strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
53. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci*. 2020 Jun;43(6):355-7. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004. Epub 2020 Apr 21.
54. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*. 2010 Mar 3;5(3):e9505. doi: 10.1371/journal.pone.0009505
55. McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct;11(5):857-62. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8. Epub 2020 Jul 14.
56. Ennerfelt HE, Lukens JR. The role of innate immunity in Alzheimer's disease. *Immunol Rev*. 2020 Sep;297(1):225-46. doi: 10.1111/immr.12896. Epub 2020 Jun 26.
57. Papuc E, Rejdak K. The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology. *Arch Med Sci*. 2018 Aug 28;16(2):345-51. doi: 10.5114/aoms.2018.76863
58. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*. 2016 May;4(5):519-22. doi: 10.3892/br.2016.630. Epub 2016 Mar 15.
59. Kloske CM, Wilcock DM. The Important Interface Between Apolipoprotein E and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2020 Apr 30;11:754. doi: 10.3389/fimmu.2020.00754
60. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jan-Feb;34(1):9-14. doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas
61. Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 11;12(11):10022-34. doi: 10.18632/aging.103335. Epub 2020 Jun 11.
62. Labandeira-Garcia JL, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, et al. Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014 Jul 8;8:67. doi: 10.3389/fnana.2014.00067
63. Ding Q, Shults NV, Harris BT, Suzuki YJ. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in Alzheimer's disease brain. reprinted in: *bioRxiv*. 2020.10.08.331157. doi: 10.1101/2020.10.08.331157
64. Lim KH, Yang S, Kim SH, Joo JY. Elevation of ACE2 as a SARS-CoV-2 entry receptor gene expression in Alzheimer's disease. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e33-e34. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.072
65. Kaur P, Muthuraman A, Kaur M. The implications of angiotensin-converting enzymes and their modulators in neurodegenerative disorders: current and future perspectives. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Apr 15;6(4):508-21. doi: 10.1021/cn500363g
66. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.
67. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020 Jul;51(5):384-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019. Epub 2020 Apr 30.
68. Panfoli I. Potential role of endothelial cell surface ectopic redox complexes in COVID-19 disease pathogenesis. *Clin Med (Lond)*. 2020 Sep;20(5):e146-e147. doi: 10.7861/clinmed.2020-0252. Epub 2020 Jun 29.
69. Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, et al. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep*. 2020 Jun 18;7:768-71. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.06.003
70. Hardas SS, Sultana R, Clark AM, et al. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain. *Redox Biol*. 2013 Jan 30;1(1):80-5. doi: 10.1016/j.redox.2013.01.002
71. Lima M, Siokas V, Aloizou AM, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(11):37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z. Epub 2020 Sep 25.
72. Ding HG, Deng YY, Yang RQ, et al. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *J Neuroinflammation*. 2018 Jan 5;15(1):4. doi: 10.1186/s12974-017-1051-y
73. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937-42. doi: 10.1093/cid/ciaa449
74. Cojocaru IM, Cojocaru M, Miu G, Sapira V. Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Rom J Intern Med*. 2011;49(1):55-8.
75. Strafella C, Caputo V, Termine A, et al. Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. *Life (Basel)*. 2020 Dec 16;10(12):351. doi: 10.3390/life10120351
76. Mun MJ, Kim JH, Choi JY, Jang WC. Genetic polymorphisms of interleukin genes and the risk of Alzheimer's disease: An update meta-analysis. *Meta Gene*. 2016 Jan 11;8:1-10. doi: 10.1016/j.mgene.2016.01.001
77. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Aug 11;117(32):18951-3. doi: 10.1073/pnas.2009017117. Epub 2020 Jul 22. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 8;117(36):22604.
78. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Oct;86(19):7611-5. doi: 10.1073/pnas.86.19.7611
79. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1106-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.09.004. Epub 2007 Oct 31.
80. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017 Sep;50(13-14):797-803. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018. Epub 2017 Apr 26.
81. Garcia-Revilla J, Deierborg T, Venero JL, Boza-Serrano A. Hyperinflammation and Fibrosis in Severe COVID-19 Patients: Galectin-3, a Target Molecule to Consider. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:2069. doi: 10.3389/fimmu.2020.02069
82. Wang X, Zhang S, Lin F, et al. Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015 Dec;30(8):729-32. doi: 10.1177/1533317513495107. Epub 2013 Jul 2.

83. Tao CC, Cheng KM, Ma YL, et al. Galectin-3 promotes A β oligomerization and A β toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* 2020 Jan;27(1):192-209. doi: 10.1038/s41418-019-0348-z. Epub 2019 May 24.
84. Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):3324-31. doi: 10.1111/ene.14703. Epub 2021 Jan 19.
85. Eden A, Kanberg N, Gostner J, et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e294-e300. doi: 10.1212/WNL.00000000000010977. Epub 2020 Oct 1.
86. Agnello L, Piccoli T, Vidali M, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Jul;80(4):313-7. doi: 10.1080/00365513.2020.1740939. Epub 2020 Apr 7.
87. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111. Epub 2020 Jun 16.
88. Jin M, Cao L, Dai YP. Role of Neurofilament Light Chain as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Correlative Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019 Sep 13;11:254. doi: 10.3389/fnagi.2019.00254
89. Liang J, Li J, Jia R, et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging.* 2018 Oct 18;13:2061-73. doi: 10.2147/CIA.S184968
90. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Sep 20;8:39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
91. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuroparmacol.* 2008 Mar;6(1):55-78. doi: 10.2174/157015908783769671
92. Seeman P, Caruso C, Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2High receptors. *Synapse.* 2008 Feb;62(2):149-53. doi: 10.1002/syn.20472
93. Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, et al. Effects of memantine and MK-801 on NMDA-induced currents in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol.* 1996;117(4):689-97. doi: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb.15245.x
94. Costa VV, Del Sarto JL, Rocha RF, et al. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Blockade Prevents Neuronal Death Induced by Zika Virus Infection. *mBio.* 2017 Apr 25;8(2):e00350-17. doi: 10.1128/mBio.00350-17
95. Mercorelli B, Palu G, Loregian A. Drug repurposing for viral infectious diseases: how far are we? *Trends Microbiol.* 2018;26(10):865-76. doi: 10.1016/j.tim.2018.04.004
96. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol.* 2014;88(3):1548-63. doi: 10.1128/JVI.02972-13
97. Nath A, Haughey NJ, Jones M, et al. Synergistic neurotoxicity by human immunodeficiency virus proteins Tat and gp120: protection by memantine. *Ann Neurol.* 2000;47(2):186-94.
98. Gemignani A, Paudice P, Pittaluga A, Raiteri M. The HIV-1 coat protein gp120 and some of its fragments potently activate native cerebral NMDA receptors mediating neuropeptide release. *Eur J Neurosci.* 2000 Aug;12(8):2839-46. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00172.x
99. Merino JJ, Montes ML, Blanco A, et al. [HIV-1 neuropathogenesis: therapeutic strategies against neuronal loss induced by gp120/Tat glycoprotein in the central nervous system]. *Rev Neurol.* 2011;52(2):101-11.
100. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(5):358-73. doi: 10.1016/s0885-3924(00)00213-x
101. Cheng Q, Fang L, Feng D, et al. Memantine ameliorates pulmonary inflammation in a mice model of COPD induced by cigarette smoke combined with LPS. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2005-13. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.002
102. Kamat PK, Tota S, Rai S, et al. A study on neuroinflammatory marker in brain areas of okadaic acid (ICV) induced memory impaired rats. *Life Sci.* 2012;90(19-20):713-20. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.012
103. Kamat PK, Tota S, Saxena G, et al. Okadaic acid (ICV) induced memory impairment in rats: a suitable experimental model to test anti-dementia activity. *Brain Res.* 2010;1309:66-74. doi: 10.1016/j.brain-res.2009.10.064
104. Huang CY, Wang LC, Shan YS, et al. Memantine attenuates delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage via modulating endothelial nitric oxide synthase. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14171-80. doi: 10.3390/ijms160614171
105. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
106. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):193-215. doi: 10.1038/npp.2016.199
107. Marinescu I, Marinescu D, Mogoanta L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with serious mental illness and possible benefits of prophylaxis with Memantine and Amantadine. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Oct-Dec;61(4):1007-22. doi: 10.47162/RJME.61.4.03

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.07.2022/22.09.2022/27.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц 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 by Merz Pharma. 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.

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Рошин Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-9377-1394>

Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В

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, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Острая скелетно-мышечная (неспецифическая) боль в спине — одна из наиболее частых причин обращения к врачу и временной инвалидности. Пациент с острой неспецифической болью в спине должен быть информирован о доброкачественном характере заболевания, благоприятном прогнозе, целесообразности сохранения физической активности и получить рекомендацию избегать постельного режима. Для облегчения боли наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные средства и миорелаксанты. Обсуждается использование витаминов группы В как дополнительных анальгетиков при острой неспецифической боли в спине, анализируются данные плацебоконтролируемых исследований и метаанализа исследований по применению витаминов группы В в качестве дополнительных анальгетиков. Представлены данные о положительной роли нейротропных витаминов группы В в профилактике развития рецидивов у пациентов с болью в спине. Обсуждаются возможности лечебных упражнений в предупреждении повторных эпизодов боли в спине.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в спине; острая скелетно-мышечная боль в спине; нестероидные противовоспалительные средства; миорелаксанты; витамины группы В; Мильгамма.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):98–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102

Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins

Parfenov V.A.

Department of Nervous 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

Acute musculoskeletal (non-specific) back pain is one of the most common causes of medical visits and temporary disability. A patient with acute non-specific back pain should be informed about the benign nature of the disease, a favorable prognosis, the expediency of maintaining physical activity, and receive a recommendation to avoid bed rest. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants are most commonly used to relieve the pain. The use of group B vitamins as additional analgesics in acute non-specific back pain is discussed, data from placebo-controlled studies and a meta-analysis of studies on the use of group B vitamins as additional analgesics are analyzed. Data on the positive role of neurotropic group B vitamins in the prevention of relapses in patients with back pain are presented. The possibilities of therapeutic exercises in the prevention of repeated episodes of back pain are discussed.

Keywords: acute nonspecific back pain; acute musculoskeletal back pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants; group B vitamins; Milgamma.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):98–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102

Острая боль в спине — одна из наиболее частых причин обращения к врачу; боль считается острой на протяжении 4 нед, подострой — в период 4–12 нед и хронической — после 12 нед с момента заболевания [1, 2]. Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [3]. Наиболее часто боль в спине локализуется в нижней части спины (поясничной области) и имеет скелетно-мышечное (неспецифическое) происхождение вследствие поражения межпозвоночного диска, фасеточ-

ных суставов, крестцово-подвздошных суставов, миофасциального синдрома [1, 2].

Лечение острой боли в спине

Основа нелекарственной терапии — информирование пациента о причинах острой боли в спине и ее благоприятном прогнозе при скелетно-мышечном происхождении, о целесообразности сохранения физической активности и отказа от постельного режима [4–6]. Многие пациенты с болью в спине проходят магнитно-резонансную томографию (МРТ) поясничного отдела позвоночника, при этом

у большинства обнаруживается грыжа межпозвоночного диска [7]. В таких случаях важно информировать пациента о возможности естественного регресса грыжи диска и прекращении боли даже при сохранении грыжи [8].

Целесообразно информировать пациента о необходимости избегать чрезмерных статических и физических нагрузок [2]. Если пациент вследствие интенсивной боли вынужден лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать двух дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания [9]. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это — способ уменьшить боль, а не метод лечения.

Для уменьшения боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 2]. Нет данных о преимуществах какого-либо одного НПВС перед другими в отношении облегчения неспецифической боли в спине [10, 11]. НПВС рекомендуются в минимальной эффективной дозе и на короткий срок; при наличии возможных осложнений (со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы) следует использовать наиболее безопасные НПВС [10, 11]. В качестве дополнительных анальгетиков могут использоваться миорелаксанты [12]. Их применение может усилить противоболевое действие НПВС, уменьшить длительность их приема и, следовательно, снизить риск возможных осложнений [13, 14].

Собственный опыт лечения 210 пациентов с болью в спине (средний возраст — 48 лет) показал высокую эффективность ведения таких больных на фоне информирования (образовательной беседы), персонализированного подхода (лечение сочетанных заболеваний и состояний, рекомендации по соответствующей двигательной активности), применения НПВС, миорелаксантов и Мильгаммы в качестве дополнительного анальгетика [15]. К сожалению, анализ ведения пациентов, которые ранее получали лечение в других лечебных учреждениях, показывает, что информирование о причинах и прогнозе заболевания, рекомендации по физической активности редко используются в повседневной клинической практике. Напротив, пациенты часто получают информацию о возможности неблагоприятного течения заболевания, при наличии грыжи межпозвоночного диска на МРТ часто обсуждается хирургическое лечение, что в целом негативно влияет на течение заболевания и может приводить к необоснованным хирургическим вмешательствам [16].

Применение витаминов группы В

Комплекс высокодозных витаминов группы В (пиридоксин + тиамин + цианокобаламин ± лидокаин) применяется в комбинации с НПВС в качестве дополнительного анальгетика при острой боли в спине.

Витамин В₁ (тиамин) является коферментом в реакциях окислительного декарбоксилирования альфа-кетоглutarовой и пировиноградной кислот, участвует в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани. Тиамин улучшает метаболизм глюкозы с инициацией пентозофосфатного пути, вследствие чего повышается выработка энергии в нервных клетках. Введение в организм тиамина позволяет снизить концентрацию в тканях конечных продуктов гликирования при наруше-

ниях углеводного обмена, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции и поражения сосудистой стенки [17].

Витамин В₆ (пиридоксин) в тканях организма фосфорилируется. Продукты метаболизма являются коферментами неокислительного обмена практически всех аминокислот. Коферменты участвуют в декарбоксилировании аминокислот с образованием многих физиологически активных медиаторов — адреналина, тирамина, допамина, гистамина, серотонина, играющего важную роль в функционировании антиноцицептивной системы.

Витамин В₁₂ обладает высокой биологической активностью, является фактором роста, участвуя в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, оказывает благоприятное влияние на функцию нервной системы. Витамин В₁₂ обладает анальгезирующим действием, стимулирующим регенерацию нервной ткани, участвует в синтезе миелиновой оболочки, синтезе нейромедиаторов, а также способствует нормализации углеводного обмена [18].

В плацебоконтролируемом исследовании DOLOR показано, что комбинация диклофенака (по 50 мг 2 раза в день) с витаминами группы В (50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина и 1 мг цианокобаламина 2 раза в день) более существенно уменьшает боль, чем прием только диклофенака; через 3 дня лечения число пациентов, завершивших лечение ввиду достижения успеха в группе с дотацией высокодозных витаминов группы В, было в 1,5 раза больше, а через 5 дней — в 2 раза больше, чем в группе контроля [19].

В метаанализе пяти рандомизированных клинических исследований оценивалась эффективность комбинированного применения витаминов группы В и диклофенака при боли в нижней части спины у 1207 пациентов [20]. Результаты метаанализа показали преимущество комбинации НПВС и витаминов группы В перед приемом только НПВС. Использование витаминов группы В в качестве дополнительных анальгетиков усиливает обезболивающий эффект НПВС, сокращает длительность их приема, а следовательно, и курсовую дозу примерно в 2 раза и вследствие этого уменьшает риск развития побочных эффектов при использовании НПВС.

В нашей стране в качестве дополнительного анальгетика при боли в спине часто используется последовательная схема: Мильгамма в форме раствора для инъекций [в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина] с последующим переходом на таблетки Мильгамма композитум (содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина). Лечение обычно начинают с инъекций по 2,0 мл в течение 5–10 дней, затем переходят на прием препарата внутрь (Мильгамма композитум) по одной таблетке три раза в день. Имеется положительный опыт применения Мильгаммы в нашей стране [21].

Была выявлена положительная роль нейротропных витаминов в профилактике развития рецидивов боли у пациентов с болью в спине. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты после лечения острой боли в спине для профилактики рецидивов принимали витаминный комплекс (В₁ + В₆ + В₁₂) на протяжении 6 мес [22]. Группа сравнения все это время получала плацебо. Авторы отметили статистически значимое уменьшение количества рецидивов боли в спине в группе,

получавшей терапию витаминным препаратом, а в случаях возникновения боли интенсивная боль наблюдалась в группе витаминного комплекса в 2 раза реже в сравнении с группой плацебо [22].

В другом многоцентровом наблюдательном исследовании пациенты при лечении боли в нижней части спины получали комбинированную терапию: современные НПВС и Мильгамму [23]. Было отмечено, что применение Мильгаммы в комплексном лечении пациентов с острой неспецифической болью в спине снижает риск развития рецидива боли в спине более чем в 3 раза. На всех этапах наблюдения отмечалась тенденция к более высокой удовлетворенности лечением в группе пациентов, принимавших комбинацию НПВС + Мильгамма.

Снижение риска повторных эпизодов боли в спине имеет большое значение вследствие высокой частоты рецидивов боли [24, 25]. Наблюдение в течение года 269 пациентов, перенесших эпизод острой боли в спине, показало, что более чем в трети случаев (35%) отмечаются повторные эпизоды боли; в среднем рецидивы возникали через 7 нед и продолжались в течение 6 нед [24]. В более позднем исследовании в течение года наблюдались 250 пациентов после острого эпизода боли в спине, при этом более чем у половины (69%) пациентов возникли повторные эпизоды боли; в качестве предикторов рецидивов установлены пребывание в неудобном положении, длительное (свыше 5 ч) нахождение в сидячем положении и повторные эпизоды боли в спине в анамнезе [25]. Поэтому, информируя пациента о доброкачественном характере неспецифической боли в спине, необходимо предупредить его о высокой вероятности рецидива, в предупреждении которого могут быть эффективны регулярные лечебные упражнения и избегание чрезмерных статических и физических нагрузок.

Лечебные упражнения как профилактика повторных болей в спине

Лечебные упражнения (лечебная гимнастика, кинезиотерапия) представляют наиболее эффективное направление лечения хронической неспецифической боли в спине и предупреждения ее развития после регресса острой боли [26, 27]. Отсутствуют убедительные данные о преимуществе каких-либо видов лечебных упражнений или их комбинации, ведущее значение имеют регулярность упражнений, исключение резких и чрезмерных движений [28, 29]. Отмечается высокая эффективность упражнений, направленных на координацию мышц спины и тазового пояса [30]. В одном из метаанализов отмечено небольшое преимущество упражнений с использованием методов пилатеса, а также на улучшение координации мышц спины и тазового пояса, на увеличение силы мышц и аэробных упражнений в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния пациентов [31].

Контроль специалиста с использованием образовательной программы при курсе кинезиотерапии имеет более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, чем обычные лечебные упражнения [28, 29]. Увеличение физической активности на фоне кинезиотерапии ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний, поэтому расценивается как одно из приоритетных направлений современной медицины [32]. Необходимо учитывать

предпочтения пациентов в отношении типов и объема лечебных упражнений, целесообразно сочетать кинезиотерапию с образовательной программой, повышая приверженность пациентов постоянным занятиям лечебными упражнениями [33].

Как уже отмечалось, относительно часто пациенты с острой болью в спине выполняют МРТ поясничного отдела, при этом у них обнаруживаются грыжи межпозвоночных дисков, что может создавать у пациентов представление о негативном влиянии физической активности на течение заболевания вследствие возможности увеличения размеров грыжи дисков и появления новых грыж [7]. В таких случаях большое значение могут иметь разъяснение пациентам причин неспецифической боли в спине, их информирование об эффективности и безопасности кинезиотерапии. Следует информировать пациентов о том, что грыжи межпозвоночных дисков обнаруживаются у большинства людей среднего и пожилого возраста, они во многих случаях не служат причиной боли в спине и даже при их наличии показаны лечебные упражнения, при этом лишь следует избегать чрезмерных физических нагрузок.

Пациентам, перенесшим эпизод острой боли в спине, целесообразно рекомендовать пешие прогулки, которые могут снизить риск обострений и расцениваются как важное направление ведения пациентов с хронической болью в спине [34]. Прогулки обычно положительно воспринимаются пациентами и помогают преодолевать негативное отношение к физической активности [35]. Пешие прогулки низкой или умеренной интенсивности снижают риск травм, индекс массы тела, артериальное давление, уровни триглицеридов и холестерина как у физически активных людей, так и у тех, кто ведет малоподвижный образ жизни [36]. Однако пешие прогулки не заменяют лечебные упражнения и должны комбинироваться с ними [34].

В целом для профилактики повторных обострений большое значение имеют: 1) избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждения; 2) исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.); 3) регулярные занятия лечебной гимнастикой и пешие прогулки [37]. Проведение адекватного курса лечения острой боли в спине, последующие регулярные занятия лечебной гимнастикой с избеганием чрезмерных статических и физических нагрузок могут предотвратить хронизацию процесса и уменьшить число обострений, продлить длительность периода без боли в спине.

Заключение

Таким образом, при острой неспецифической боли в спине следует информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, благоприятном прогнозе, целесообразности сохранять физическую и социальную активность, избегать постельного режима. Для облегчения боли можно использовать НПВС в минимальных эффективных дозах и коротким курсом, миорелаксанты и препараты витаминов группы В (Мильгамма) в качестве дополнительных анальгетиков. Для профилактики боли в спине рекомендуются ограничение чрезмерных статических и физических нагрузок, регулярные занятия лечебной гимнастикой и пешие прогулки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol.* 2017;389(10070):736–47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)309709
2. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. Доступно по ссылке: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/bol_i_v_pojasn_oblasti.pdf [Parfenov VA, Isaykin AI. *Boli v poiyasnichnoy-oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018. Available from: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/bol_i_v_pojasn_oblasti.pdf (In Russ.)].
3. 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.
4. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
5. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
6. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192789>
7. Jenkins HJ, Hancock MJ, Maher CG, et al. Understanding patient beliefs regarding the use of imaging in the management of low back pain. *Eur J Pain.* 2016 Apr;20(4):573–80. doi: 10.1002/ejp.764. Epub 2015 Aug 18.
8. 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. Epub 2014 Jul 9.
9. Waddell G. The back pain revolution. Churchill Livingstone; 1998. Available from: <https://www.elsevier.com/books/the-back-pain-revolution/waddell/978-0-443-07227-7>
10. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775
11. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 10;2(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
12. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
13. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009 Dec;18(12):1836–42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4
14. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):69–78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. The results of a randomized double-blind parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute non-specific low back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(11):69–78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
15. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(3):36–41. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41 [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):36–41. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41 (In Russ.)].
16. Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ, Герасимова ОН. Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):66–71. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71 [Parfenov VA, Kalimeeva EYu, Gerasimova ON. Management of patients with acute back pain now and 10 years ago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):66–71. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71 (In Russ.)].
17. Kousar S, Sheikh MA, Asghar M. Antiglycation activity of thiamin-HCl and benfotiamine in diabetic condition. *J Pak Med Assoc.* 2012 Oct;62(10):1033–8.
18. Машковский МД. Лекарственные средства: пособие для врачей. 14-е изд., перераб., испр. и доп. Москва: Новая Волна, Издатель С.Б. Дивов; 2002. Т. 2. С. 72–84. [Mashkovsky MD. *Lekarstvennyye sredstva: posobiye dlya vrachey* [Medicines: a guide for doctors]. 14th ed., revised, corrected and additional. Moscow: Novaya Volna, Publisher S.B. Divov; 2002. Vol. 2. P. 72–84 (In Russ.)].
19. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009 Nov;25(11):2589–99. doi: 10.3111/13696990903246911
20. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020 Apr 1;21(4):766–81. doi: 10.1093/pm/pnz216
21. Данилов АБ. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ.* 2008;16(30):35–9. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Primenenie_vitaminov_gruppy_V_pri_bolyah_v_spine_novye_analygetiki/ [Danilov AB. The use of B vitamins for back pain: new analgesics? *RMJ.* 2008;16(30):35–9. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Primenenie_vitaminov_gruppy_V_pri_bolyah_v_spine_novye_analygetiki/ (In Russ.)].
22. Schwiager G. Zur Frage der Rezidiv prophylaxes von schmerzhaften Wirbelsäulen syndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblind studie Neurobion forte (Vitamin B₁, B₆, B₁₂) gegen Placebo. In: Zöllner N, Fassl H, Jurna I, Pietrzik KF, Schattenkirchner M, editors. Klinische Bedeutung von Vitamin B₁, B₆, B₁₂ in der Schmerztherapie. Darmstadt: Dietrich Steinkopff; 1988. S. 169–81.
23. Observational Study Of Effectiveness And Safety Of Add-On Milgamma® And Milgamma® Compositum Step-Therapy In: Routine Practice of Management of Adult Patients With Acute Non-Specific Low Back Pain Receiving Modern NSAIDs, WP-RU-2018/1, Woerwag Pharma LLC.
24. Van den Hoogen HJ, Koes BW, van Eijk JT, et al. On the course of low back pain in general practice: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis.* 1998 Jan;57(1):13–9. doi: 10.1136/ard.57.1.13
25. Da Silva T, Mills K, Brown BT, et al. Recurrence of low back pain is common: a prospective inception cohort study. *J Physiother.* 2019 Jul;65(3):159–65. doi: 10.1016/j.jphys.2019.04.010. Epub 2019 Jun 14.

26. Takahashi N, Omata JI, Iwabuchi M, et al. Therapeutic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8-15. doi: 10.5387/fms.2016-12
27. Magalhaes MO, Comachio J, Ferreira PH, et al. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82-91. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.07.002
28. Hayden JA, Wilson MN, Stewart S, et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1277-8. doi: 10.1136/bjsports-2019-101205
29. Saner J, Bergman EM, de Bie RA, Sieben JM. Low back pain patients' perspectives on long-term adherence to home-based exercise programmes in physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;38:77-82. doi: 10.1016/j.msksp.2018.09.002
30. Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, et al. Motor Control Exercise for Nonspecific Low Back Pain: A Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(16):1284-95. doi: 10.1097/BRS.0000000000001645
31. Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279-87. doi: 10.1136/bjsports-2019-100886
32. Paolucci T, Attanasi C, Cecchini W, et al. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res*. 2018;12:95-107. doi: 10.2147/JPR.S171729
33. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, et al. Pilates for Low Back Pain: Complete Replication of a Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(12):1013-21. doi: 10.1097/BRS.0000000000001398
34. O'Connor SR, Tully MA, Ryan B, et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Apr;96(4):724-734.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. Epub 2014 Dec 19. Erratum in: *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):1182.
35. Vanti C, Andreatta S, Borghi S, et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622-32. doi: 10.1080/09638288.2017.1410730
36. Sitthipornvorakul E, Klinsophon T, Sihawong R, Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;34:38-46. doi: 10.1016/j.msksp.2017.12.003
37. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):199-208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.06.2022/29.08.2022/30.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Верваг Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Woerwag 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.

Парфенов В.А. <http://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Рекомбинантные ботулотоксины как новый этап развития ботулинотерапии. Возможности и перспективы применения в неврологической практике

Шихкеримов Р.К., Истомина Е.В.

ГБУЗ «Городская поликлиника № 166 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
Россия, 115551, Москва, Домодедовская ул., 9

В настоящее время известно восемь природных серотипов ботулинического нейротоксина (БНТ-А-Г, -Х). Механизм действия всех серотипов БНТ заключается в пресинаптической блокаде транспортных белков SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] Attachment Protein Receptor), в результате которой нарушается выброс ацетилхолина в синаптическую щель и происходит блок нервно-мышечной передачи.

Каждый серотип ботулотоксина селективно связывается со «своим» рецептором пресинаптической мембраны и вызывает расщепление «своего» SNARE-белка. Эти различия определяют нейрональную специфичность и активность ботулотоксинов, что приводит к их уникальным фармакологическим свойствам, таким как активность, продолжительность действия и время до начала действия.

В мировой клинической практике разрешено применение только двух серотипов БНТ (А и В), однако в последние годы проводится большое количество исследований эффективности и безопасности применения других серотипов БНТ (Е, С, F), разрабатываются технологии, позволяющие изменить их природные свойства.

Одним из показаний для применения ботулинотерапии в неврологии является коррекция постинсультной спастичности. В настоящее время с этой целью применяют БНТ-А, клиническое улучшение после инъекций которого наступает через 2 нед, терапевтический эффект сохраняется в течение 3 мес, а далее симптомы спастичности вновь нарастают, что ухудшает качество жизни пациентов и снижает возможности медицинской реабилитации. Применение с этой целью быстродействующих рекомбинантных ботулотоксинов могло бы помочь преодолеть данный недостаток терапии БНТ-А.

Также в настоящее время при поддержке компании IPSEN проводится исследование LANTIMA по оценке профиля безопасности и уровня эффективности применения модифицированного рекомбинантного ботулинического токсина типа АВ в лечении спастичности верхних конечностей у взрослых.

Ключевые слова: ботулинический токсин; серотипы ботулотоксина; рекомбинантные ботулотоксины; ботулинотерапия; постинсультная спастичность.

Контакты: Рафиз Каирович Шихкеримов; rodoss72@gmail.com

Для ссылки: Шихкеримов РК, Истомина ЕВ. Рекомбинантные ботулотоксины как новый этап развития ботулинотерапии. Возможности и перспективы применения в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):103-109. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-103-109

Recombinant botulinum toxin as a new stage in the development of botulinum toxin therapy.

Possibilities and perspectives of use in neurological practice

Shikhkerimov R.K., Istomina E.V.

*City polyclinic № 166, Moscow Healthcare Department, Moscow
9, Domodedovskaya St., Moscow 115551, Russia*

Currently, eight natural serotypes of botulinum neurotoxin (BNT-A-G, -X) are known. The mechanism of action of all BNT serotypes is presynaptic blockade of SNARE transport proteins (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] Attachment Protein Receptor), as a result of which the release of acetylcholine into the synaptic cleft is disrupted and neuromuscular transmission is blocked.

Each botulinum toxin serotype selectively binds to its own presynaptic membrane receptor and causes cleavage of its own SNARE protein. These differences determine the neuronal specificity and activity of botulinum toxins, which leads to their unique pharmacological properties, such as activity, duration of action, and time to onset of action.

In the international clinical practice, only two BNT serotypes (A and B) are allowed to be used, however, in recent years, a large number of studies on the efficacy and safety of other BNT serotypes (E, C, F) have been carried out, and technologies for changing their natural properties have been developed.

One of the indications for the use of botulinum therapy in neurology is the correction of post-stroke spasticity. Currently, BNT-A is used for this purpose, clinical improvement after its injection occurs after 2 weeks, the therapeutic effect persists for 3 months, and then the symptoms of spasticity increase again, which worsens the patient's quality of life and reduces the possibility of medical rehabilitation. The use of fast-acting recombinant botulinum toxins for this purpose could help overcome this disadvantage of BNT-A therapy.

Currently the LANTIMA study, supported by IPSEN company, is going on to evaluate the safety profile and level of efficacy of modified recombinant botulinum toxin type AB in the treatment of upper limb spasticity in adults.

Keywords: botulinum toxin; botulinum toxin serotypes; recombinant botulinum toxins; botulinum therapy; post-stroke spasticity.

Contact: Rafiz Kairovich Shikhkerimov; rodoss72@gmail.com

For reference: Shikhkerimov RK, Istomina EV. Recombinant botulinum toxin as a new stage in the development of botulinum toxin therapy. Possibilities and perspectives of use in neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):103–109. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-103-109

Механизмы действия ботулотоксина на нервно-мышечную передачу

Препараты ботулинического нейротоксина (БНТ) используются в клинической практике в качестве универсального и многоцелевого терапевтического средства в течение последних 30 лет [1, 2]. БНТ — это нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum* [3]. Алан Скотт и Эдвард Шанц были первыми учеными, применившими ботулотоксин в терапевтических целях для лечения косоглазия у людей [4]. В настоящее время известно по крайней мере восемь серотипов ботулинического нейротоксина (БНТ-A–G, -X) и более 40 подтипов [5, 6]. Все БНТ имеют три структурных домена: домены связывания и транслокации, расположенные в тяжелой цепи молекулы массой 100 кДа, и каталитический домен, расположенный в легкой цепи массой 50 кДа. Цепи связаны между собой дисульфидным мостиком [7].

Механизм действия всех серотипов БНТ заключается в блокаде транспортных белков, которые обеспечивают присоединение везикул, содержащих нейромедиатор, к пресинаптической мембране. В результате этой блокады нарушается выброс ацетилхолина в синаптическую щель. Это блокирует нервно-мышечную передачу и вызывает локальную химическую денервацию мышцы [8].

В норме слияние синаптических везикул, содержащих ацетилхолин, с клеточной мембраной нейрона происходит при участии группы белков, называемых SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] attachment protein receptor). В комплекс SNARE входят три белка: VAMP (Vesicle Associated Membrane Protein — ассоциированный с везикулами мембранный белок синаптобревин), SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein, 25 kDa — синапсосомально-связанный белок с молекулярной массой 25 кДа) и синтаксин. VAMP накапливается на синаптических пузырьках, SNAP-25 находится на пресинаптической мембране, а синтаксин объединяет их, соединяя везикулу с мембраной [9].

БНТ действуют посредством четырехступенчатого механизма:

- 1) связывание со специфическими рецепторами на поверхности нейронов-мишеней;
- 2) интернализация связанного токсина посредством эндоцитоза в нейроны;
- 3) рН-индуцированная транслокация легкой цепи (каталитического домена) в цитозоль клетки;
- 4) расщепление одного из трех SNARE-белков, что блокирует высвобождение ацетилхолина и приводит к вялому параличу [10–12].

Уникальность действия разных типов БНТ связана с тем, что каждый серотип БНТ вызывает расщепление

своего SNARE-белка: БНТ-A и БНТ-E расщепляют белок SNAP-25, а БНТ-B, -D, -F и -G расщепляют белок VAMP. БНТ-C расщепляет SNAP-25 и синтаксин. Недавно открытый серотип БНТ-X расщепляет широкий спектр VAMP-белков [11, 13]. Также каждый серотип БНТ специфически связывается со своим рецептором — ганглиозидом пресинаптической мембраны нейрона, что обеспечивает первоначальную фиксацию токсина на поверхности клетки перед его проникновением в цитоплазму: БНТ-A, -B, -C и -F связываются с трисialogанглиозидом 1b (GT1b), дисialogанглиозидом 1a и 1b (GD1a и GD1b). БНТ-E связывается с GT1b и GD1a, БНТ-D — с фосфатидилэтаноламином, а БНТ-G распознает все ганглиозиды [14].

Далее, также селективно, происходит связь различных серотипов БНТ с белком везикул: БНТ-A, -E и -F связываются с синаптическим везикулярным протеином SV2 [15, 16], а БНТ-B, -C, -D и -G используют синаптотагмины I и II (Syt I–II) [17]. Эти различия определяют нейрональную специфичность и активность ботулотоксинов и приводят к их уникальным фармакологическим свойствам, таким как активность, продолжительность действия и время до начала действия [18].

Эффект ботулотоксина не является постоянным и имеет различную продолжительность действия для разных серотипов БНТ (от 4 нед для серотипа E до 6 мес для серотипа A). Есть предположения, что это связано с тем, что у разных серотипов БНТ легкая цепь связывается с разными типами белков, которые имеют различную чувствительность к убиквитин-зависимому протеолизу, и это вызывает различный по стойкости эффект действия БНТ [19]. Кроме того, стабильность действия БНТ-A связана с наличием в его легкой цепи двух лейциновых остатков. Данную теорию подтверждает тот факт, что при мутации дилейцина резко снижается ингибирование экзоцитоза в нейронах, в то время как генетическое слияние легкой цепи БНТ-E с ферментативно неактивным мутантом БНТ-A приводит к образованию нового белка, который вызывает мощное и стойкое расщепление белка SNAP-25 [20]. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно по мере восстановления нервно-мышечного соединения (из-за окончания процесса расщепления белков) и образования новых нервных терминалей [4, 12].

Применение ботулотоксинов в клинической практике

Несмотря на то что уже открыто около 40 серотипов БНТ, только два из них — A и B — были одобрены для клинического применения в США Управлением по санитар-

ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA): onabotulinumtoxin A (Botox®), abobotulinumtoxin A (Dysport®), incobotulinumtoxin A (Xeomin®) и rimabotulinumtoxin B (Myobloc®) [21]. БНТ-В используется очень ограниченно, так как для достижения аналогичных БНТ-А результатов требуется повышенная доза препарата, что связано с низким сродством БНТ-В к синаптоагмину [4]. БНТ-А был одобрен FDA для лечения косоглазия, блефароспазма и гемифациального спазма еще в 1989 г., затем были утверждены показания для лечения цервикальной дистонии, коррекции межбровных складок лица, лечения подмышечного гипергидроза, хронической мигрени и для косметического применения [4, 22]. В последние годы появились новые показания в отношении применения БНТ для купирования невропатической и послеоперационной боли, мигрени, гиперактивного мочевого пузыря [22, 23].

На территории Российской Федерации зарегистрированы только препараты ботулинического токсина типа А. Среди новейших показаний для применения БНТ-А можно выделить введенное в 2020 г.: «симптоматическое лечение фокальной спастичности верхней конечности у детей в возрасте 2 лет и старше, независимо от ее этиологии», а также введенное в мае 2022 г.: «лечение недержания мочи с помощью abobotulinumtoxin A у взрослых пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате повреждения спинного мозга (травматического или нетравматического характера) или рассеянного склероза». Это имеет большое клиническое значение, поскольку известно, что недержание мочи, возникающее в связи с гиперактивностью мочевого пузыря, оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни данных пациентов [24].

Одним из показаний к применению ботулинотерапии в неврологии является коррекция постинсультной спастичности. Двигательные нарушения после перенесенного инсульта значительно ограничивают возможности самообслуживания и передвижения пациентов, дезадаптируют их социально и тяжелым бременем ложатся на плечи родственников. Не только снижение мышечной силы, но и, иногда даже в большей степени, спастическое повышение мышечного тонуса снижает функциональные возможности и затрудняет восстановление моторной функции парализованной конечности [25]. Гипертонус мышцы характеризуется чрезмерной стимуляцией мышечного сокращения вследствие избыточного количества ацетилхолина в синаптической щели, поэтому инъекции БНТ типа А являются терапией первой линии при фокальной и мультифокальной спастичности у взрослых [26, 27].

Стоит отметить, что исследования эффективности воздействия инъекций ботулотоксина на спастический парез продолжаются. Так, в настоящее время в Австралии и Новой Зеландии проводится большое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности воздействия БНТ на спастичность и функцию парализованной нижней конечности (подвижность, ходьба, повседневная активность), а также на качество жизни пациентов с перенесенным инсультом. Результаты исследования ожидаются в 2026 г. [28].

Клинические исследования применения различных серотипов ботулотоксина

До недавнего времени все коммерчески доступные препараты ботулинического токсина получали из нативных бактериальных хозяев — *Clostridium botulinum*. Серотипы БНТ имеют разный антигенный состав и свои уникальные клинические показания, поэтому не могут быть взаимозаменяемыми. Кроме широко используемого в практике БНТ-А, другие серотипы БНТ используются пока только в рамках клинических исследований на ограниченных группах добровольцев.

Итальянские исследователи R. Eleorga и соавт. [29] провели исследование эффективности действия БНТ-В, -С и -F в сравнении с БНТ-А. Двенадцать здоровых добровольцев (семь мужчин и пять женщин) получали инъекции ботулотоксина А, В, С и F или плацебо в мышцу, отводящую мизинец руки. Сравнительное действие ботулотоксинов оценивалось клинически и нейрофизиологически: оценивали изменение составной амплитуды моторного ответа при повторной чрескожной стимуляции двигательного нерва [Compound Muscle Action Potential (CMAP) — SCAN], данные интерференционной электромиографии и анализ потенциалов действия двигательных единиц (ПДЕ) на 2, 4, 6 и 8-й неделе после введения препарата. Результаты исследования показали, что максимальный нервно-мышечный блок для всех серотипов был достигнут на 2-й неделе после введения препарата. Восстановление мышечного ответа по данным CMAP выглядело одинаковым для БНТ-А, -В и -С, в то время как при применении БНТ-F показано более быстрое восстановление. При анализе ПДЕ и данных интерференционной миографии незначительные изменения были выявлены уже на 2-й неделе для всех серотипов, кроме БНТ-F, при котором изменения ПДЕ на 2-й неделе превышали изменения ПДЕ на 4-й неделе. Таким образом, проведенное исследование показало, что при введении БНТ-F имеет место более ранний спраунтинг нейронов и полное восстановление к 8-й неделе. Другие серотипы имели более медленный профиль восстановления нервно-мышечной передачи.

Также на 42 добровольцах проводились исследования действия серотипа БНТ-E для коррекции межбровных складок [30]. Исследование показало, что начало клинического эффекта БНТ-E наступало в течение 24 ч и продолжалось от 14 до 30 дней в зависимости от дозы препарата. Частота нежелательных явлений была низкой, наиболее распространенным из них была головная боль от легкой до умеренной степени. Таким образом, БНТ-E имеет хорошие перспективы для применения в тех случаях, когда желательны быстрое начало и короткая продолжительность эффекта [30].

Рекомбинантные ботулотоксины

Расширение сферы применения природных серотипов ботулотоксина, установление структурной основы их активности открыли возможности для создания токсина на молекулярном уровне. Технология рекомбинантного производства ботулинических токсинов включает генерацию фрагментов доменов, происходящих из ботулинических токсинов (домены связывания и транслокации), создание новых ботулинических токсинов с улучшенными

характеристиками и повышенным терапевтическим потенциалом [31].

Как уже отмечалось выше, в связи с низким сродством к синаптотагмину применение БНТ-В требует более высоких доз, что может усиливать побочные эффекты. Поскольку проведенные клинические исследования БНТ-В позволяют предположить, что он может иметь определенные преимущества перед БНТ-А при лечении таких состояний, как слюнотечение, гипергидроз, и других заболеваний, не связанных с двигательными нарушениями [24], в настоящее время проводятся работы по модификации молекулы БНТ-В с целью повышения аффинности связывания ее с Syt-II [32].

Серотип F включает большое количество подсеротипов и демонстрирует большее разнообразие последовательностей, чем любой другой серотип БНТ [33]. Комбинация различных подсеротипов БНТ-F в одном препарате позволяет повысить его эффективность, сохраняя профиль безопасности нативного препарата [34].

Нейрональная специфичность различных серотипов ботулотоксина не позволяет сравнивать клиническую эффективность нативных препаратов БНТ. Недавно с помощью рекомбинантных технологий были получены высокоочищенные препараты БНТ-A—F, которые позволяют использовать их в качестве эталонных материалов в клинических исследованиях, сравнивающих действие различных серотипов БНТ [35].

Но, пожалуй, самым интересным представляется создание рекомбинантных искусственно созданных ботулотоксинов с использованием нативной аминокислотной последовательности, экспрессируемой в *Escherichia coli*. Простота генетических манипуляций, низкая стоимость, быстрый рост и количество предыдущих исследований сделали *E. coli* одним из наиболее широко используемых видов микроорганизмов для получения рекомбинантных белков [31, 36, 37]. Исследования рекомбинантного БНТ-A (рБНТ-A) *in vitro* и *in vivo* на мышах подтвердили его биохимическую и функциональную сопоставимость с нативным препаратом БНТ-A [38, 39].

Еще одним перспективным направлением последних лет в биофармакологии является создание таргетных ингибиторов секреции (Targeted secretion inhibitors, TSI). Они представляют собой рекомбинантные белки, включающие специфические компоненты ботулотоксинов с узконаправленным действием, что позволяет преодолеть ограничения современных продуктов БНТ и открыть новые клинические возможности, в частности при лечении хронической боли [40].

Рекомбинантные токсины в лечении спастичности

Наибольший научно-практический интерес представляют исследования компании IPSEN, в процессе которых впервые на добровольцах был применен созданный с использованием рекомбинантных технологий ботулотоксин E. В 2019 г. были опубликованы результаты I фазы двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EudraCT: 2016–002609-20, проведенного в исследовательском центре в Великобритании [41]. Участниками исследования были здоровые мужчины в возрасте 18–49 лет, ранее не получавшие ботулотоксин (любой серотип) в течение

последних 6 мес, у которых до участия в исследовании амплитуда моторного ответа с *m. extensor digitorum brevis* (от пика до пика) составляла ≥ 5 мВ. Была проведена сравнительная оценка действия рекомбинантного БНТ-E (рБНТ-E) (Ipsen Biopharm Ltd, Великобритания) 0,04–3,6 нг на короткий разгибатель пальцев здоровых мужчин в сравнении с БНТ-A (Dysport, Ipsen Biopharm Ltd, Великобритания) 20, 40 или 70 ЕД. Результаты оценивались клинически и с помощью электрофизиологических методов. Рекомбинантный ботулинический токсин вводили в короткий разгибатель большого пальца стопы под контролем ультразвука. Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности вводимых препаратов, а также оценка продолжительности действия препарата. Для оценки эффективности оценивались: ингибирование СМАР в различные моменты времени после инъекции в процентах по отношению к исходному уровню; в какой дозе препарата достигалось максимальное ингибирование мышечного ответа; время начала действия и время достижения максимального эффекта БНТ на мышцу; влияние дозы БНТ на продолжительность эффекта (период между началом и временем восстановления). Также изучали оценку потенциальной локальной диффузии рБНТ-E и БНТ-A в соседние мышцы и продукцию предполагаемых антител против рБНТ-E в анализах крови. Оценка безопасности включала: мониторинг нежелательных явлений, изменения лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем, изменения на электрокардиограмме, клинические симптомы.

Проведенное исследование показало, что все изучаемые дозы БНТ-E в исследованном диапазоне (до 3,6 нг) хорошо переносились, а побочные эффекты в виде боли в конечности и парестезий были отмечены только у двух пациентов. Также не было выявлено значимых изменений при исследовании клинко-лабораторных параметров, основных показателей жизнедеятельности, физического осмотра или данных электрокардиографии. Все образцы сыворотки были отрицательными на наличие связывающих антител к рБНТ-E.

Время до начала действия у рБНТ-E составляло 1–2 дня, в отличие от БНТ-A (1–7 дней). Также различалось время достижения максимального ингибирования мышечного ответа (при всех дозах рБНТ-E максимальный эффект был достигнут примерно в течение 1 нед, в то время как для достижения максимального эффекта БНТ-A потребовалось 2–6 нед и продолжительность эффекта зависела от дозы препарата (была короче при более высоких дозах). Для обоих серотипов максимальное снижение мышечного ответа имело дозозависимый эффект, но средняя продолжительность эффекта ингибирования СМАР была короче для рБНТ-E и составила в среднем 50 дней.

Полученные результаты проведенного исследования открывают новые возможности для достижения быстрого клинического эффекта у пациентов с косоглазием, цервикальной дистонией, а также у взрослых или детей со спастическими парезами. Это очень важно, так как быстрое снижение мышечного тонуса у пациентов после перенесенного инсульта позволит быстрее начать реабилитацию, получить более раннее улучшение функции парализованных конечностей и в конечном итоге вывести ре-

абилитацию пациентов со спастичностью на более высокий уровень.

В настоящее время для снижения мышечного тонуса в парализованных конечностях применяют БНТ-А, клиническое улучшение после инъекций которого наступает через 2 нед, терапевтический эффект препарата сохраняется в течение 3 мес, а далее симптомы спастичности обычно вновь нарастают перед следующей инъекцией [27, 42], что снижает возможности медицинской реабилитации. В 2019 г. во Франции, Германии, Италии, Великобритании и США через Cagenuity (онлайн-сообщество пациентов) был проведен опрос пациентов со спастичностью, который показал, что ранее существовавшие симптомы вновь появляются между сессиями БНТ-А у 83% респондентов в среднем через 89,4 дня. У пациентов вновь возникали мышечные спазмы (у 64% респондентов), скованность или ригидность мышц (у 40%) и боль в конечностях (у 20%). Более половины (52%) респондентов заявили, что потеряли уверенность в себе, 46% пережили депрессию, а 41% испытывали недостаток сна из-за вновь возникших симптомов спастичности. Респонденты в целом были удовлетворены своим графиком инъекций, но 72% сказали, что предпочли бы более длительное сохранение действия препарата с менее частыми инъекциями [43].

Применение в терапии пациентов со спастичностью рекомбинантного ботулотоксина Е, имеющего очень быстрое начало действия (в течение 24–48 ч), может помочь преодолеть данный недостаток терапии БНТ-А. Это особенно важно для стационарного этапа реабилитации пациентов после перенесенного инсульта, так как сроки госпитализации обычно ограничены. Также благодаря раннему началу действия и продолжительности действия от 2 до 6 нед этот быстродействующий токсин потенциально может дать клиницистам возможность лечить такие заболевания, как косоглазие, применяться в лечении ран.

В настоящее время компаний IPSEN проводится многоцентровое двойное слепое рандомизированное пла-

цебоконтролируемое исследование LANTIMA по оценке безопасности и эффективности применения различных доз препарата PN10200 (модифицированный рекомбинантный ботулинический токсин типа АВ) при лечении спастичности верхних конечностей у взрослых. В исследовании принимают участие пациенты от 18 до 70 лет со спастическим гемипарезом после инсульта или черепно-мозговой травмы, не получавшие БНТ позднее чем за 4 мес до начала исследования, имеющие ≥ 2 баллов по Модифицированной шкале спастичности Эшворта (MAS) и не имеющие фиксированных контрактур. Одними из основных параметров изучения являются время начала возникновения эффекта, сроки достижения его наивысшего уровня и продолжительность действия [44].

LANT A и АВ являются первыми в своем классе модифицированными рекомбинантными токсинами, которые потенциально будут иметь более длительную продолжительность действия (по крайней мере 6–9 мес) по сравнению с другими природными токсинами типа БНТ-А при сопоставимом профиле безопасности. Модификация БНТ-АВ позволит объединить наиболее выгодные особенности двух клинически используемых серотипов А и В. Предполагается, что данный препарат будет вводиться 1–2 раза в год, что обеспечит большую удовлетворенность пациентов лечением, а также будет способствовать оптимизации затрат ресурсов здравоохранения [44].

Заключение

В заключение хотелось бы обратить особое внимание на то, что новейшие технологии создания ботулинических токсинов методом искусственной комбинации нативных аминокислотных последовательностей открывают широкие возможности в будущем для синтеза таких рекомбинантных молекул БНТ, которые бы имели заданные фармакологические характеристики скорости, степени и продолжительности эффекта, так необходимые в клинической практике при различных заболеваниях и состояниях, подлежащих ботулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Mar;123(3):277-9. doi: 10.1007/s00702-015-1478-1. Epub 2015 Nov 11.
- Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1131-8. doi: 10.1002/mds.27072. Epub 2017 Jun 22.
- Супотницкий МВ. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. Москва: Вузовская книга; 2000. Доступно по ссылке: <https://www.supotnitskiy.ru/book/book1-1-5.htm> (дата обращения 10.08.2022). [Supotnitskiy MV. *Mikroorganizmy, toksiny i jepidemii* [Microorganisms, toxins and epidemics]. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2000. Available from: <https://www.supotnitskiy.ru/book/book1-1-5.htm> (accessed 10.08.2022) (In Russ.).]
- Chen S. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*. 2012;4(10):913-39. doi: 10.3390/toxins4100913
- Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, et al. Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins* (Basel). 2017;9(1):38. doi: 10.3390/toxins9010038
- Masuyer G, Zhang S, Barkho S, et al. Structural characterisation of the catalytic domain of botulinum neurotoxin X-high activity and unique substrate specificity. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4518. doi: 10.1038/s41598-018-22842-4
- Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(8):535-49. doi: 10.1038/nrmicro3295
- Орлова ОР. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(23):3-10. Доступно по ссылке: <https://paininfo.ru/articles/rmj/788.html> (дата обращения 10.08.2022). [Orlova OR. Opportunities and prospects for the use of botulinum toxin in clinical practice. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2006;14(23):3-10. Available from: <https://paininfo.ru/articles/rmj/788.html> (accessed 10.08.2022) (In Russ.).]
- Mtui EP, Gruener G, Dockery P. Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. P. 85-101.
- Dolly JO, Lawrence GW, Meng J, et al. Neuro-exocytosis: botulinum toxins as inhibitory probes and versatile therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(3):326-35. doi: 10.1016/j.coph.2009.03.004
- Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett*. 1994;346(1):92-8. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8

12. Dressler D. Pharmakologie der Botulinumtoxinmedikamente [Pharmacology of botulinum toxin drugs]. *HNO*. 2012 Jun;60(6):496-502 (In Germ.). doi: 10.1007/s00106-012-2494-1
13. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*. 2000 Apr;80(2):717-66. doi: 10.1152/physrev.2000.80.2.717
14. Binz T, Rummel A. Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem*. 2009 Jun;109(6):1584-95. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06093.x. Epub 2009 Apr 28.
15. Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science*. 2006 Apr 28;312(5773):592-6. doi: 10.1126/science.1123654. Epub 2006 Mar 16.
16. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):200-35. doi: 10.1124/pr.116.012658
17. Dong M, Richards DA, Goodnough MC, et al. Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells. *J Cell Biol*. 2003;162(7):1293-303. doi: 10.1083/jcb.200305098
18. Donald S, Elliott M, Gray B, et al. A comparison of biological activity of commercially available purified native botulinum neurotoxin serotypes A1 to F1 *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6):e00446. doi: 10.1002/prp2.446
19. Tsai YC, Maditz R, Kuo CL, et al. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(38):16554-9. doi: 10.1073/pnas.1008302107
20. Wang J, Zurawski TH, Meng J, et al. A dileucine in the protease of botulinum toxin A underlies its long-lived neuromuscular paralysis: transfer of longevity to a novel potential therapeutic. *J Biol Chem*. 2011;286(8):6375-85. doi: 10.1074/jbc.M110.181784
21. Артеменко АР, Куренков АЛ. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;(2):6-19. Доступно по ссылке: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/44/40> (дата обращения 10.08.2022). [Artemenko AR, Kurenkov AL. Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2013;(2):6-19. Available from: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/44/40> (accessed 10.08.2022) (In Russ.)].
22. Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, et al. The Expanding Therapeutic Utility of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):208. doi: 10.3390/toxins10050208
23. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, et al. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):77-84. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.08.001
24. Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care*. 2013;19(10 Suppl):s191-6.
25. Королев АА. К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения. *Лечащий врач*. 2012;(2):78-84. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435355> (дата обращения 10.08.2022). [Korolev AA. On the issue of botulinum therapy for post-stroke spastic paresis: mechanisms of action of botulinum toxin, algorithm for restorative treatment. *Lechashij vrach*. 2012;(2):78-84. Available from: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435355> (accessed 10.08.2022) (In Russ.)].
26. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP; 2018. Available from: <https://www.kcl.ac.uk/cicelysaunders/attachments/spasticity-in-adults-managment-using-botulinum-toxin.pdf>
27. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва: Минздрав России; 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения 10.08.2022). [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (accessed 10.08.2022) (In Russ.)].
28. Datta Gupta A, Visvanathan R, Cameron I, et al. Efficacy of botulinum toxin in modifying spasticity to improve walking and quality of life in post-stroke lower limb spasticity — a randomized double-blind placebo controlled study. *BMC Neurol*. 2019;19(1):96. doi: 10.1186/s12883-019-1325-3
29. Eleopra R, Rinaldo S, Montecucco C, et al. Clinical duration of action of different botulinum toxin types in humans. *Toxicon*. 2020;179:84-91. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.02.020
30. Yoelin SG, Dhawan SS, Vitarella D, et al. Safety and Efficacy of EB-001, a Novel Type E Botulinum Toxin, in Subjects with Glabellar Frown Lines: Results of a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending-Dose Study. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(6):847e-855e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005029
31. Webb RP. Engineering of Botulinum Neurotoxins for Biomedical Applications. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):231. doi: 10.3390/toxins10060231
32. Tao L, Peng L, Berntsson RP, et al. Engineered botulinum neurotoxin B with improved efficacy for targeting human receptors. *Nat Commun*. 2017;8(1):53. doi: 10.1038/s41467-017-00064-y
33. Raphael BH, Choudoir MJ, Luquez C, et al. Sequence diversity of genes encoding botulinum neurotoxin type F. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(14):4805-12. doi: 10.1128/aem.03109-09
34. Burgin D, Perier C, Hackett G, et al. New Modified Recombinant Botulinum Neurotoxin Type F with Enhanced Potency. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):834. doi: 10.3390/toxins13120834
35. Weisemann J, Krez N, Fiebig U, et al. Generation and Characterization of Six Recombinant Botulinum Neurotoxins as Reference Material to Serve in an International Proficiency Test. *Toxins (Basel)*. 2015;7(12):5035-54. doi: 10.3390/toxins7124861
36. Rasetti-Escargueil C, Popoff MR. Engineering Botulinum Neurotoxins for Enhanced Therapeutic Applications and Vaccine Development. *Toxins (Basel)*. 2020 Dec 22;13(1):1. doi: 10.3390/toxins13010001
37. Fonfria E, Elliott M, Beard M, et al. Engineering Botulinum Toxins to Improve and Expand Targeting and SNARE Cleavage Activity. *Toxins (Basel)*. 2018 Jul 4;10(7):278. doi: 10.3390/toxins10070278
38. Hooker A, Palan S, Beard M. Recombinant botulinum neurotoxin serotype A1 (SXN102342): Protein engineering and process development. *Toxicon*. 2016;123:40. doi: 10.1016/j.toxicon.2016.11.113
39. Perier C, Martin V, Cornet S, et al. Recombinant botulinum neurotoxin serotype A1 *in vivo* characterization. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(5):e00857. doi: 10.1002/prp2.857
40. Keith F, John C. Targeted secretion inhibitors-innovative protein therapeutics. *Toxins (Basel)*. 2010 Dec;2(12):2795-815. doi: 10.3390/toxins2122795. Epub 2010 Dec 3.
41. Pons L, Vilain C, Volteau M, et al. Safety and pharmacodynamics of a novel recombinant botulinum toxin E (rBoNT-E): Results of a phase 1 study in healthy male subjects compared with abobotulinumtoxinA (Dysport®). *J Neurol Sci*. 2019;407:116516. doi: 10.1016/j.jns.2019.116516
42. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, et al. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Nov 13;256(3):135-8. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00775-7
43. Jacinto J, Varriale P, Pain E, et al. Patient Perspectives on the Therapeutic Profile of Botulinum Neurotoxin Type A in Spasticity. *Front Neurol*. 2020 May 7;11:388. doi: 10.3389/fneur.2020.00388. Erratum in: *Front Neurol*. 2020 Dec 17;11:629181.
44. A Study to Assess the Safety and Efficacy of IPN10200 of in Adult Participants with Upper Limb Spasticity (LANTIMA). Available from: <https://clinicaltrials.gov>

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.08.2022/26.10.2022/28.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ИПСЕН». 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 IPSEN Pharma. 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.

Шихкеримов Р.К. <https://orcid.org/0000-0002-3422-5967>

Истомина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-7000>

Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений

Щепанкевич Л.А.^{1,2,3}, Грибачева И.А.¹, Попова Т.Ф.¹,

Танеева Е.В.³, Рерих К.В.³, Петрова Е.В.¹, Щепанкевич М.С.¹

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; ³ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск
¹Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ³Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Развитию деменции предшествуют умеренные когнитивные нарушения (УКН), лечение которых может замедлить трансформацию УКН в деменцию. В статье обсуждаются лекарственные и нелекарственные методы терапии УКН. Проводится анализ множественных фармакологических эффектов цитиколина по влиянию на когнитивные функции у пациентов с УКН и легкой деменцией сосудистого генеза или при болезни Альцгеймера. Актуализируется необходимость длительной терапии цитиколином, повышение приверженности терапии путем назначения удобной формы выпуска препарата Нооцил (флакон 240 мл, жидкая форма цитиколина для приема внутрь).

Ключевые слова: когнитивные нарушения; деменция; цитиколин; нооцил; лечение.

Контакты: Лариса Александровна Щепанкевич; shepankevich@rambler.ru

Для ссылки: Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ и др. Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):110–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

Mild cognitive impairment treatment issues

Shchepankevich L.A.^{1,2,3}, Gribacheva I.A.¹, Popova T.F.¹, Taneeva E.V.³, Roerich K.V.³, Petrova E.V.¹, Shchepankevich M.S.¹

¹Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; ³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk
¹52, Krasny Pros., Novosibirsk 630091, Russia; ²2, Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia; ³130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

The development of dementia is preceded by mild cognitive impairment (MCI), the treatment of which can slow down the transformation of MCI into dementia. The article discusses drug and non-drug therapies for MCI. Multiple pharmacological effects of citicoline on cognitive functions of patient's with MCI and mild vascular dementia or Alzheimer's disease are analyzed. The need for long-term therapy with citicoline is actualized, increasing adherence to therapy by prescribing a convenient form of the drug Noocil (240 ml bottle, liquid form of citicoline for oral administration).

Keywords: cognitive impairment; dementia; citicoline; noocyl; treatment.

Contact: Larisa Alexandrovna Shchepankevich; shepankevich@rambler.ru

For reference: Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, et al. Mild cognitive impairment treatment issues. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):110–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

Актуальность диагностики и лечения умеренных когнитивных нарушений

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) и болезнь Альцгеймера (БА) являются основными причинами, препятствующими пожилому человеку идти по пути здорового старения, а также основными причинами снижения качества жизни пожилых людей. Прогнозируется, что распространенность БА и сосудистых КН в следующие 50 лет увеличится в 4 раза из-за быстрого старения населения разных стран Европы, Японии и США [1, 2]. Экономическое бремя ложится не только на государство, но и на лиц, осуществляющих уход за пациентом. Поддержание когнитивного здоровья, профилактика деменции среди пожилых людей,

а также предупреждение прогрессирования умеренных когнитивных нарушений (УКН) являются важнейшим приоритетом науки и практического здравоохранения.

Одним из предикторов развития деменции могут служить УКН, характеризующиеся ухудшением когнитивных функций (КФ), не достигающим степени деменции и оказывающим минимальное влияние на повседневную жизнь пациента [3]. По сути, УКН представляют собой переходную стадию между естественными возрастными изменениями и деменцией с высокой скоростью прогрессирования: 10–15% за год и 50–70% за 5 лет [3, 4].

Сегодня под КФ понимаются память, внимание, речь, праксис и другие более сложные функции, например

абстрактное мышление, суждения, способность к формированию логических заключений. Это важные функции в повседневных ситуациях. Снижение этих навыков из-за процессов старения или других повреждений головного мозга приводит к ограничению пациента в профессиональной и бытовой жизни. Из-за старения населения проблема КН будет становиться все более распространенной. Следовательно, крайне важно оценивать фармакологические агенты, которые могут препятствовать трансформации УКН в деменцию, являясь одновременно безопасными и универсальными средствами при сосудистых УКН и УКН, связанных с БА [5, 6].

Лечение деменции до сих пор является спорным вопросом, поскольку отсутствуют эффективные методы восстановления КФ. Разработаны стратегии немедикаментозных вмешательств, направленных на улучшение КФ и профилактики деменции. Среди них активная социализация, выполнение различных повседневных и игровых заданий (так называемая тренировка КФ), посильные аэробные нагрузки, соблюдение здорового питания. Существенной стратегией является лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. Профилактика инсульта и контроль сосудистых факторов риска могут снизить риск прогрессирования УКН в деменцию, тактика первичной или вторичной профилактики инсульта включает контроль артериального давления, отказ от курения, назначение статинов, антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию при мерцательной аритмии, лечение сахарного диабета.

Лекарственные и нелекарственные методы лечения УКН

В настоящее время особое внимание уделяется коррекции УКН. Как известно, многофакторность реализации когнитивного дефицита заключается в развитии эксайтотоксичности глутамата, оксидативного стресса, приводящего к апоптозу нейронов, дисфункции гематоэнцефалического барьера, нарушении взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем головного мозга, манифестации неспецифических воспалительных реакций в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 9]. На этапе додементной клинической манифестации вышеперечисленные процессы являются в определенной степени обратимыми, что обосновывает поиск оптимальной по эффективности и безопасности терапевтической стратегии при УКН.

Направления лечения пациентов с УКН заключаются в уменьшении выраженности нарушения КФ, улучшении качества жизни, а также профилактике прогрессирования КН.

Сегодня не существует фармакологических средств, убедительно показавших улучшение КФ либо замедление прогрессирования когнитивного снижения у додементных пациентов.

Пациентам с УКН целесообразно рекомендовать регулярные посильные аэробные физические упражнения (два раза в неделю): несмотря на отсутствие долгосрочных исследований, 6-месячные наблюдения предполагают возможную пользу таких немедикаментозных вмешательств для поддержания и улучшения КФ. Наибольшую пользу приносят комбинированные тренировки, сочетающие аэробные и силовые нагрузки [6].

С целью профилактики прогрессирования нарушения КФ пациентам с УКН рекомендуется придерживаться принципов здорового питания, включающего в себя употребление большого количества свежих овощей и фруктов, рыбы, морепродуктов, кисломолочных продуктов, цельнозерновых продуктов, орехов, растительных масел, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, при одновременном ограничении свободных сахаров и жиров, однако эффект наблюдается только при строгом соблюдении принципов здорового питания [10].

Наблюдательные исследования указывают на целесообразность и эффективность продолжающейся социальной активности, которая может снизить риск прогрессирования нарушения КФ, сохранить память, особенно у лиц с низким уровнем образования (<12 лет) или с сосудистыми заболеваниями [11].

В нескольких небольших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было отмечено, что психотерапия может незначительно повысить принятие пациентами диагноза УКН, улучшить психоэмоциональный статус, значимо не влияя на КФ, но для подтверждения необходимо проведение более крупных РКИ [12].

Для лечения большинства деменций применение базисных противодементных средств, таких как ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), антагониста глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин), не подвергается сомнению. Однако результаты клинических исследований, оценивающих эффективность применения противодементных препаратов, показали отсутствие влияния на выраженность УКН, что, вероятно, связано с ограниченной продолжительностью исследований и качеством протоколов. В систематическом обзоре, включившем 9 исследований с участием 5149 человек с УКН, показано, что применение ингибиторов холинэстеразы не оказывает влияния на уменьшение прогрессирования КН через 1, 2 или 3 года, не было влияния и на результаты когнитивных тестов. Помимо недостаточной эффективности, ингибиторы холинэстеразы часто имеют побочные эффекты, включая желудочно-кишечные симптомы и проблемы с сердцем [13]. Мемантин также не рекомендуется для лечения УКН, поскольку данные метаанализов, оценивающих эффект мемантина при додементных КН, неоднозначны и не доказаны [14].

В настоящее время нет данных о том, что противовоспалительные средства (например, рофекоксиб, целекоксиб и напроксен), препараты гинкго билоба (EGb761), витамин Е или комбинация витаминов Е и С обладают какой-либо пользой для улучшения КФ. Также отсутствие эффекта на КФ продемонстрировало введение тестостерона пожилым мужчинам с УКН [15].

Отсутствие эффективной терапии УКН диктует необходимость дальнейшего поиска адъювантных средств с возможным позитивным влиянием на КФ пациентов с УКН. Важно, чтобы эти препараты, воздействуя на патофизиологические процессы развития когнитивного снижения в клинических исследованиях, отражали улучшение качества жизни и функциональной активности пациента.

Ярким примером такого рода терапии является цитиколин, что подтверждается обнадеживающими результатами клинических испытаний.

Применение цитиколина

Цитиколлин (цитидин-5'-дифосфохолина; ЦДФ-холин) — эндогенное химическое соединение. В организме человека цитиколлин расщепляется до цитидина и холина в ходе гидролиза и дефосфорилирования. Впоследствии цитидин и холин становятся субстратами для синтеза фосфатидилхолина и ЦДФ-холина в нейронах. Препарат обладает комплексными нейропротекторными свойствами. Одним из таких механизмов является повышение уровня SIRT1 (сиртуин-1), благодаря чему регулируется метаболический гомеостаз и предотвращается старение нейронов [16]. Он также может оказывать нейропротекторное действие и оказывать позитивное влияние на течение нейродегенеративных заболеваний, таких как БА [17–19].

Другой механизм связан с влиянием цитиколина на уровни нейротрансмиттеров в синапсах: повышение уровня дофамина и норадреналина в ЦНС [20]. Холин, один из продуктов распада цитиколина, служит субстратом для синтеза ацетилхолина [21, 22]. В исследованиях на животных и людях было доказано, что цитиколлин благотворно влияет на регенерацию нейронов, может повышать уровень нейротрансмиттеров и оказывает положительное влияние на КФ. Цитиколлин повышает уровень серотонина и, вероятно, может быть дополнительным препаратом в терапии депрессии и регуляции настроения [23]. Благодаря снижению уровня глутамата регулируются процессы эксайтотоксичности. ЦДФ-холин является посредником в синтезе фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны нейронов, проявляя нейропротекторные свойства, поскольку большая доступность фосфатидилхолина может стимулировать восстановление и регенерацию поврежденных клеточных мембран нейронов [24].

Другой вероятный механизм действия цитиколина заключается в блокировании воспаления (вызванного, например, ишемией) путем ингибирования фосфолипазы A2 — фермента, участвующего в расщеплении мембранных фосфолипидов до арахидоновой кислоты. Окислительный метаболизм арахидоновой кислоты способствует развитию нейровоспаления и увеличению уровня активных форм кислорода. Блокируя фосфолипазу A2, цитиколлин может способствовать уменьшению процессов неспецифического воспаления и образованию активных форм кислорода — факторов повреждения нейронов [24]. Цитиколлин также может оказывать антиапоптотическое действие. Исследования на животных и клинические испытания показали, что препарат улучшает функции мозга и тормозит развитие когнитивного дефицита [25].

Цитиколлин обладает минимальной токсичностью и быстро метаболизируется. Безопасность цитиколина неоднократно подтверждалась в клинических исследованиях.

Подтверждение реализации множественных фармакологических эффектов цитиколина отражено в клинических исследованиях, изучающих динамику КФ у пациентов с УКН.

В крупном итальянском исследовании IDEALE оценивали влияние цитиколина на КФ пациентов с УКН и легкой сосудистой деменцией (≥ 21 балла по Краткой шкале оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination, MMSE). Пациенты контрольной группы демонстрировали резкое снижение КФ по сравнению с теми, кто принимал цитиколлин. В группе пациентов, принимав-

ших цитиколин на протяжении 9 мес ($n=265$; средний возраст — $79,9 \pm 7,8$ года), КФ оставались стабильными. Несмотря на то что в этом исследовании цитиколлин не улучшал КФ, он предотвращал неуклонную естественную трансформацию УКН в деменцию [26].

Идея ретроспективного исследования случай-контроль CITIRIVAD (CITIColine plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study) заключалась в том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как ривастигмин, вводимые совместно с предшественниками холина, такими как цитиколлин, могут быть эффективны при БА и смешанной деменции, поскольку способны в большей степени повышать внутрисинаптические уровни ацетилхолина, чем принимаемые отдельно ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В группе активного лечения баллы по шкале MMSE оставались стабильными (22,4 в начале исследования и 22,9 через 9 мес), в то время как в контрольной группе результаты по шкале MMSE снизились на 2 балла (с 21,5 до 19,6 через 9 мес). Лечение цитиколином в сочетании с ривастигмином привело к замедлению прогрессирования заболевания, было безопасным и хорошо переносимым [27].

В исследовании Citicholinage цитиколлин комбинировали с ингибиторами ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА. В данном исследовании группа, получавшая цитиколлин ($n=251$), демонстрировала улучшение результатов по MMSE к 3-му месяцу приема комбинированной терапии (16,88 балла против 17,62 балла; $p=0,000$), которое не снижалось через 9 мес лечения (17,62 балла против 17,89 балла; $p=0,000$). Таким образом, цитиколлин может оказывать благотворное влияние на КФ за счет ингибирования апоптоза, потенцирования нейропластичности, синтеза фосфолипидов и ацетилхолина [28].

Прокогнитивные эффекты цитиколина и замедление развития возрастных поражений головного мозга могут быть связаны с его действием на повышение уровня фосфатидилхолина (ФХ) в головном мозге. Известно, что ФХ в мембранах клеток головного мозга уменьшается с возрастом. Данные исследований как на животных, так и в лабораторных условиях показывают, что введение цитиколина может увеличить синтез ФХ. В исследовании принимали участие здоровые пациенты пожилого возраста. Уровень ФХ определяли методом магнитно-резонансной спектроскопии. Через 6 нед приема 500 мг цитиколина перорально наблюдалось увеличение содержания ФХ в головном мозге в среднем на 7,3% (включая глицерофосфохолин и глицерофосфоэтаноламин; $p=0,008$). Продолжение приема цитиколина в течение еще 6 нед не привело к значительному повышению уровня ФХ. Важно, что повышение уровня ФХ коррелировало с улучшением вербального обучения по Калифорнийскому тесту вербального обучения (California Verbal Learning Test, CVLT) [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [24, 30] оценивали влияние цитиколина на КФ и мозговой кровоток в средней мозговой артерии у пациентов с БА (генотипированных по *APOE*). Для оценки КФ использовали Шкалу оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog), оценивающая основные КФ; чем выше оценка, тем хуже функционирование. По сравнению с плацебо цитиколлин улучшал КФ у пациентов с БА, и это улучшение было более

выраженным у пациентов с легкой деменцией. Цитиколин также увеличивал скорость мозгового кровотока по сравнению с плацебо и диастолическую скорость в левой средней мозговой артерии.

Цитиколин почти во всех исследованиях оказался эффективным препаратом с точки зрения его влияния на КФ. На этапе додементных КН применение цитиколина показывает наиболее обнадеживающие результаты, но даже у больных с легкой деменцией различного генеза он тормозил прогрессирование заболевания и улучшал их повседневную активность [29, 30].

Результаты клинических исследований подтверждают гипотезу о необходимости коррекции обратимых патофизиологических состояний в ЦНС на этапе выявления ранних клинических признаков КН, не достигших степени деменции. Цитиколин, обладающий многофакторным влиянием на патогенез КН, несомненно является лучшим выбором для терапии у пациентов с додементными КН. Несмотря на убедительно доказанные в ходе клинических исследований положительные эффекты применения цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Необходимо отметить, что достижение эффекта цитиколина по влиянию на КФ отмечалось не ранее 3 мес, а в некоторых случаях — 9 мес непрерывного приема препарата. Длительный курс терапии предполагает снижение приверженности пациента назначенному лечению, а значит и ухудшение прогноза заболевания. У ряда пациентов снижение приверженности лечению обусловлено неудобством назначенной лекарственной формы. В этом случае предпочтение в выборе среди множества представителей цитиколина на рос-

сийском фармацевтическом рынке отдается препарату Нооцил, который является полным аналогом оригинального цитиколина.

Нооцил (отечественный цитиколин для приема внутрь)

Нооцил (цитиколин для приема внутрь) имеет уникальную форму выпуска, позволяющую повысить приверженность пациента проводимой терапии; один флакон содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема — 500–1000 мг (5–10 мл раствора) 1–2 раза в сутки. Принимая во внимание, что упаковки Нооцила хватает на 3 нед терапии, четырех упаковок достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен. Данная лекарственная форма имеет несомненные преимущества в виде удобства дозирования, соответствия объема флакона и курсовой дозы, возможности назначения пациентам с нарушениями глотания (бульбарный или псевдобульбарный синдром), нежеланием (опасением) приема препарата в таблетированной форме.

Благодаря полному циклу производства в Российской Федерации с соблюдением всех правил GMP Нооцил является самым экономически доступным и самым назначаемым генерическим цитиколином. Механизмы развития фармакологических эффектов, удобство применения позволяют широко использовать Нооцил в терапии УКН нейродегенеративного и сосудистого генеза в качестве монотерапии, а также в комбинации с противодementiaльными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meijer E, Casanova M, Kim H, et al. Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Jun 24;20:100445. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100445
- WHO, World Health Organization. Methodology for Producing Global Dementia Cost Estimates. 2021. Global status report on the public health response to dementia, Web Annex. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*. 2014 Sep;14(3):196–201. doi: 10.1111/psy.12053
- Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4–6):219–32. doi: 10.1159/000499763. Epub 2019 Jul 16.
- Han F, Luo C, Lv D, et al. Risk Factors Affecting Cognitive Impairment of the Elderly Aged 65 and Over: A Cross-Sectional Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 16;14:903794. doi: 10.3389/fnagi.2022.903794
- Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Feb. Report No.: 19-05257-EF-1.
- Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII. doi: 10.1177/23969873211012132. Epub 2021 May 11.
- Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61–7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive disorders and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic*. 2019;11(3S):61–7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР и др. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):8897. doi: 10.17116/jnevro202112105188
- Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, et al. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyldiphosphocholine on cognitive functions. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):8897. doi: 10.17116/jnevro202112105188 (In Russ.)].
- Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–82. doi: 10.3233/JAD-130830
- Ertel KA, Glymour MM, Berkman LF. Effects of social integration on preserving memory function in a nationally representative US elderly population. *Am J Public Health*. 2008 Jul;98(7):1215–20. doi: 10.2105/AJPH.2007.113654. Epub 2008 May 29.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2
- Smith E. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):490–509. doi: 10.1212/CON.0000000000000304

14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
15. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014 Feb 5;81(3):471-83. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028
16. Xu J, Jackson CW, Khoury N, et al. Brain SIRT1 Mediates Metabolic Homeostasis and Neuroprotection. *Front Endocrinol*. 2018;9:702. doi: 10.3389/fendo.2018.00702
17. Bonda DJ, Lee H-G, Camins A, et al. The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: Mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2011;10:275-9. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70013-8
18. Donmez G, Arun A, Chung C-Y, et al. SIRT1 protects against α -synuclein aggregation by activating molecular chaperones. *J Neurosci*. 2012;32:124-32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3442-11.2012
19. Secades JJ. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016 Dec 23;63(S03):S1-S73.
20. Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*. 2019;11:1569. doi: 10.3390/nu11071569
21. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients*. 2017;9:815. doi: 10.3390/nu9080815
22. Roohi-Azizi M, Torkaman-Boutorabi A, Akhondzadeh S, et al. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. *Physiol Behav*. 2018;195:151-7. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002
23. Babb S, Wald L, Cohen B, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: An *in vivo* phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology*. 2002;161:248-54.
24. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2003;73:308-15. doi: 10.1002/jnr.10672
25. Mosharraf AH, Petkov VD. Effects of citicholine and of the combination citicholine + piracetam on the memory (experiments on mice) *Acta Physiol Pharm Bulg*. 1990;16:25-31.
26. Gareri P, Cotroneo AM, Castagna A, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7. doi: 10.2147/CIA.S38420
27. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016;36:1059-65. doi: 10.1007/s40261-016-0454-3
28. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56:557-65. doi: 10.3233/JAD-160808
29. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharm*. 1999;21:633-44.
30. Amenta F, Battineni G, Traini E, Pallotta G. Choline-containing phospholipids and treatment of adult-onset dementia disorders. In: *Diagnosis and Management in Dementia*. Academic Press; 2020. P. 477-93.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.08.2022/22.11.2022/24.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон 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 by Ozon Pharma. 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.

Щепанкевич Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>

Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2543-422X>

Танеева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

Рерих К.В. <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>

Щепанкевич М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5141-3292>

Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий

Кулеш А.А.¹, Демин Д.А.²

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 414011, Астрахань, ул. Покровская Роша, 4

В статье рассмотрены клинические особенности кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Обсуждаются подходы к обследованию пациента с клиническим подозрением на КЭИ в рамках концепции предсердной кардиопатии и ее основных маркеров. Представлены принципы выбора срока назначения орального антикоагулянта с целью вторичной профилактики. Рассмотрены особенности назначения прямых оральных антикоагулянтов в сложных клинических ситуациях, в частности пациентам пожилого и старческого возраста, после проведения реперфузионной терапии, при развитии геморрагической трансформации, при наличии сочетанного атеросклероза, церебральной микроангиопатии, внутримозгового кровоизлияния в анамнезе, а также выраженных когнитивных нарушений. Представлены подходы к выбору орального антикоагулянта с точки зрения чистой клинической пользы.

Ключевые слова: инсульт; фибрилляция предсердий; предсердная кардиопатия; профилактика; прямые оральные антикоагулянты.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Демин ДА. Вопросы совершенствования ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121

Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.²

¹Department of neurology and medical genetics, Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia

The article discusses the clinical features of cardioembolic stroke (CES). Approaches to the examination of a patient with clinical suspicion of CES are discussed within the framework of the concept of atrial cardiopathy and its main markers. The principles for choosing the timing of oral anticoagulant administration for the purpose of secondary prevention are presented. The article discusses the special aspects of direct oral anticoagulants prescription in difficult clinical situations, in particular, in elderly and senile patients, after reperfusion therapy, with the development of hemorrhagic transformation, in the presence of combined atherosclerosis, cerebral microangiopathy, anamnesis of intracerebral hemorrhage, as well as severe cognitive impairment. Approaches to the choice of oral anticoagulant in terms of purely clinical benefit are presented.

Keywords: stroke; atrial fibrillation; atrial cardiopathy; prevention; direct oral anticoagulants.

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

For reference: Kulesh AA, Demin DA. Issues of improving the management of patients with ischemic stroke on the background of atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-115-121

Своевременное определение патогенетического подтипа инсульта и раннее назначение таргетной вторичной профилактики является одним из императивов ведения пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) [1]. В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), которые, в первую очередь, связаны с применением тромбэктомии [2], а также с более ранним назначением оральных антикоагулянтов (ОАК) [3]. Однако на повестке остается ряд важных проблем, в числе которых повышение эффективности поиска фибрилляции предсер-

дий (ФП) у пациентов с эмболическим ИИ, решение вопроса о целесообразности ультранового (в первые 4 сут) назначения ОАК большинству пациентов, индивидуализация и повышение приверженности при их использовании. Обсуждению данных спорных позиций и посвящена настоящая статья.

Клинические особенности КЭИ

КЭИ на фоне ФП занимает 13–26% в этиологической структуре ИИ. При этом его представленность выше у пациентов пожилого и старческого возраста [4]. Формирование

Таблица 1. «Классическая» клиническая картина КЭИ [8–10]
Table 1. “Classic” clinical picture of CES [8–10]

Раздел	Признак
Симптомы и течение заболевания	- Внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте - Спонтанный «драматический» регресс симптомов в первые часы заболевания - Нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом - Эмболические вертебробазилярные синдромы: дорсолатеральный медулярный синдром Валленберга–Захарченко, синдром верхушки основной артерии (дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, проксимальная – для атеросклероза)
Нейро-визуализация	- Кортикальные инфаркты - Вовлечение разных артериальных бассейнов, в том числе двусторонние инфаркты (исключить переднюю и заднюю трифуркацию, способную имитировать поражение разных бассейнов) - Поражение островка (чаще в сочетании с близлежащими зонами мозга) - Геморрагическая трансформация на первичной КТ (до реперфузионной терапии) - Симптом «черной артерии» (susceptibility vessel sign) на МР-последовательностях T2*, SWI, SWAN
Ангио-визуализация	Эмболический тип окклюзии крупной артерии: симптом «ампутированной артерии» без признаков проксимального атеросклеротического поражения; окклюзия проксимальных участков артерий в месте бифуркации (например, дистальная окклюзия M1 сопровождается окклюзией проксимальных отделов M2, в противоположность «трункальной окклюзии» при интракраниальном атеросклерозе, когда проксимальные отделы M2 сохранены)
Эндоваскулярное лечение	Остаточный стеноз и ранняя реокклюзия не характерны (в отличие от интракраниального атеросклероза)

Примечание. КТ – компьютерная томография; МР – магнитно-резонансный.

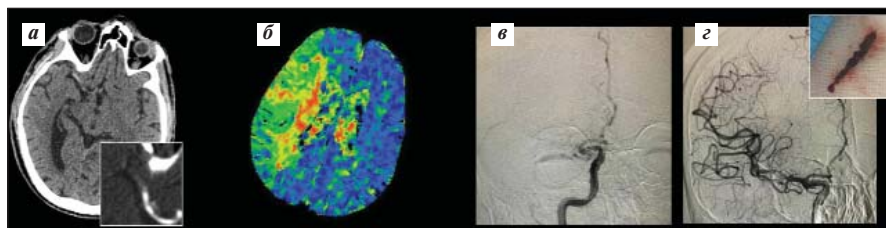


Рис. 1. Клинический пример КЭИ. Пациент А., 74 лет. В 2021 г. перенес КЭИ в бассейне правой средней мозговой артерии с полным восстановлением.

Назначенный прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) не принимал. 29.10.2022 упал на улице из-за слабости в левых конечностях, доставлен в приемное отделение через 2 ч от дебюта симптомов. В неврологическом статусе – левосторонняя гемиплегия и выраженный синдром игнорирования. Выполнены КТ (гиперденсная средняя мозговая артерия справа), КТ-ангиография (а, в рамочке: окклюзия сегмента M1 правой средней мозговой артерии), КТ-перфузия (б – зона гипоперфузии в бассейне правой средней мозговой артерии). На ЭКГ – ФП. Выполнен внутривенный тромболизис, пациент транспортирован с рентгеноперационную. Ангиографически подтверждена окклюзия M1 (в), выполнена тромбэктомия, извлечен красно-бурый тромб, восстановлен кровоток TICI III (г). Неврологический дефицит регрессировал, на 2-й день назначен апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день¹

Fig. 1. Clinical example of CES. Patient A., 74 years old. In 2021 he had CES in the right middle cerebral artery system with complete recovery. The prescribed direct oral coagulant (DOAC) was not taken. On October 29, 2022, he fell on the street due to weakness in the left limb, was taken to the emergency department 2 hours after the onset of symptoms. In the neurological status – left-sided hemiplegia and severe neglect syndrome. On examination: CT (hyperdense middle cerebral artery on the right), CT angiography (a, framed: occlusion of the M1 segment of the right middle cerebral artery), CT perfusion (b – area of hypoperfusion in the territory of the right middle cerebral artery). On the ECG – AF. Intravenous thrombolysis was performed, the patient was transported to the X-ray operating room. M1 occlusion was confirmed angiographically (c), thrombectomy was performed, a reddish-brown thrombus was removed, and TICI III blood flow was restored (d). The neurological deficit regressed; on the 2nd day, apixaban was prescribed at a dose of 5 mg 2 times a day

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

тромба при ФП в 9 из 10 случаев происходит в ушке левого предсердия на фоне стаза крови вследствие нескоординированного сокращения предсердий. При этом пароксизмальная, персистирующая и перманентная формы ФП несут высокий риск развития ИИ и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Миграция тромба также может приводить к системной эмболизации, поэтому у пациентов с КЭИ нередко наблюдаются другие эмболические синдромы – острая ишемия конечности, мезентериальный тромбоз и т. д. [5–7]. Основные клинические особенности КЭИ представлены в табл. 1.

Представленные клинические особенности наблюдаются далеко не у всех пациентов с КЭИ, часто картина заболевания лишена специфических характеристик [11]. Однако опознание представленных маркерных симптомов необходимо для ранней инициации диагностического поиска (рис. 1).

При наличии у пациента ФП в анамнезе или при проведении первичной электрокардиографии (ЭКГ) диагностика КЭИ не вызывает трудностей и инструментальное обследование обычно ограничивается рутинной трансторакальной эхокардиографией (ЭхоКГ) для исключения структурной патологии, в том числе митрального стеноза, имеющего важное

значение для выбора ОАК [12]. Однако при отсутствии ФП клиницист сталкивается с проблемой ее поиска в условиях, когда время и диагностические ресурсы ограничены.

Обследование пациента с клиническим подозрением на КЭИ

Теоретической основой оптимизации поиска ФП при эмболическом криптогенном инсульте, которому посвящена серия наших публикаций [13–15], является концепция предсердной кардиопатии (ПК; atrial cardiopathy/cardiomyopathy), которая заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и/или механической дисфункции предсердий, прогрессирование фиброза миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активности от экстрасистолии до клинической ФП и повышенный риск тромбообразования, в том числе и на начальных этапах патологического процесса. Несмотря на то что наличие ПК (равно как и диагностика эмболического криптогенного инсульта, что показано в исследованиях NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS) не является достаточным основанием для инициации ОАК, поиск ФП у пациентов с ПК существенно более продуктивен, чем в группе эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source, ESUS). Так, 12-месячный инвазивный кардиомониторинг у пациентов с маркерами ПК позволяет выявить ФП у каждого третьего пациента, причем в 9 из 10 случаев пароксизмы являются бессимптомными [16]. Основные маркеры ПК, применимые в ежедневной практике, суммированы в табл. 2 [15].

Клинический пример, отражающий трудности выявления ФП у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, представлен на рис. 2.

Сроки назначения ОАК

Первые несколько дней после КЭИ характеризуются повышением как риска рецидива ИИ, так и риска геморрагической трансформации (ГТ). С одной стороны, без назначения антикоагулянтов частота повторного ИИ в первые 14 сут достигает 1,3% в день [17], с другой – риск ГТ при больших инфарктах приближается к 60% [18]. При этом важно, что клиническая значимость собы-

тий, характеризующих исход, не равнозначна, так как они различаются по степени тяжести, инвалидизации и летальности.

Долгое время для определения оптимального срока инициации ОАК использовалось эмпирическое правило Динера, согласно которому в зависимости от выраженности неврологического дефицита препарат должен назначаться на 1, 3, 6 или 12-е сутки [19]. Анализ данных реги-

Таблица 2. Основные признаки предсердной кардиопатии
Table 2. Main signs of atrial cardiopathy

Метод исследования	Маркер предсердной кардиопатии
ЭКГ	PTFV1 (P-wave terminal force – конечная часть зубца P в отведении V ₁) >5000 мкВ • мс Наджелудочковые экстрасистолы Далекозашедшая межпредсердная блокада
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Частая наджелудочковая экстрасистолия (≥480 в сутки) Пароксизмы наджелудочковой тахикардии ≥20 комплексов (длительность <30 с)
Трансторакальная ЭхоКГ	Диаметр ЛП >40 мм Индекс диаметра ЛП ≥3 см/м ² Индекс объема ЛП >34 мл/м ²
Чреспищеводная ЭхоКГ	Феномен спонтанного эхоконтрастирования в ушке ЛП Скорость кровотока в ушке ЛП <20 см/с
Биомаркеры	NT-proBNP >250 пг/мл

Примечание. ЛП – левое предсердие.

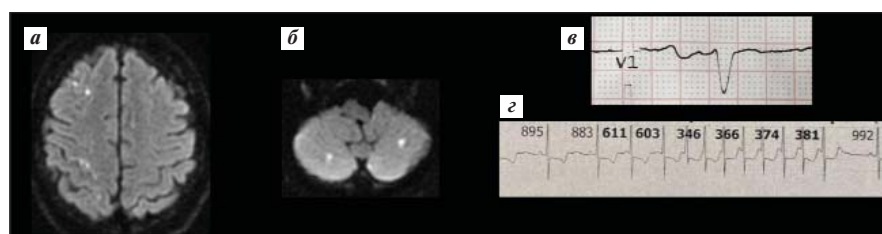


Рис. 2. Клинический пример КЭИ. Пациент С., 64 лет. 09.03.2021 чистил машину от снега, внезапно развилась слабость в левой руке. Госпитализирован в стационар, выполнена МРТ головного мозга, визуализированы множественные мелкие инфаркты в обоих полушариях мозжечка и бассейне правой средней мозговой артерии (а, б). В результате диагностического поиска установлен ESUS. Обращало на себя внимание наличие на ЭКГ двухфазного зубца Р в отведении V₁ (в). При суточном холтеровском мониторировании выявлено 17 пароксизмов наджелудочковой тахикардии (г). При этом увеличения ЛП по данным ЭхоКГ не было. Пациент выписан с рекомендацией в качестве антитромботической терапии принимать ацетилсалициловую кислоту. В ноябре 2021 г. при плановой ЭКГ выявлена ФП, назначен ПОАК

Fig. 2. Clinical examples of CES. Patient S., 64 years old. 03/09/2021 was cleaning the car from snow when a sudden weakness in his left hand developed. He was hospitalized, MRI of the brain was performed, multiple small infarctions were visualized in both hemispheres of the cerebellum and the right middle cerebral artery system (a, b). Diagnosis of ESUS was established. Attention was drawn to the presence of a biphasic P wave on the ECG in lead V₁ (c). 24-hour Holter monitoring revealed 17 paroxysms of supraventricular tachycardia (d). At the same time, there was no enlargement of the left atrium according to echocardiography. The patient was discharged with a recommendation to take acetylsalicylic acid as an antithrombotic therapy. In November 2021, AF was detected during a planned ECG, DOAC was prescribed

стра K-ATTENTION (Korean ATrial fibrillaTion EvaluationN regisTry in Ischemic strOke patieNts, Южная Корея; n=2321) продемонстрировал, что соблюдение правила Динера ассоциировано со снижением риска рецидива инсульта [20]. Тем не менее существенным недостатком правила Динера является ориентация при принятии решения на выраженность неврологического дефицита, а не на размер инфаркта, что может привести к некорректной оценке риска ГТ, например при вертебробазилярном инсульте [3]. Так, инфаркт большого размера в затылочной доле клинически может иметь лишь 2 балла по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), что не отражает истинный риск ГТ.

В соответствии с клиническими рекомендациями Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АША) 2021 г. ОАК должны незамедлительно назначаться при ТИА, на 2–14-й день при низком риске ГТ и после 14-го дня при высоком риске гемотрансформации инфаркта [12]. Однако в основе данных рекомендаций, равно как и рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [21], лежат эмпирические наблюдения и обсервационные исследования, наиболее авторитетными из которых являются RAF-NOACs (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute

Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants, Европа; n=1127) [22] и IAC (The Initiation of Anticoagulation after Cardioembolic Stroke, США; n=1289) [23].

В 2022 г. опубликовано правило «1-2-3-4» (назначение ПОАК на 1-й день после ТИА, на 2-й день после легкого инсульта с NIHSS <8 баллов, на 3-й день после умеренного инсульта с NIHSS от 8 до 15 баллов, на 4-й день после тяжелого инсульта с NIHSS >15 баллов), базирующееся на анализе регистров SAMURAI и RELAXED (Япония; n=1797) с последующей валидацией на европейских когортах RAF, RAF-NOACs, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry и Verona Registry Investigators (n=2036). В валидационных когортах частота развития ИИ (2,4% против 2,2%) и внутримозгового кровоизлияния (0,2% против 0,6%) через 90 дней не различалась при раннем и отсроченном старте [24]. Наконец, в сентябре 2022 г. были представлены результаты регистрового исследования TIMING (Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation, Швеция; n=888), в рамках которого сравнивалось раннее (1–4-й день) и отсроченное (5–10-й день) назначение ПОАК. Исследование показало, что раннее назначение ПОАК не уступает отсроченному. По заключению авторов, более низкая частота ИИ и смерти при отсутствии симптомных внутримозговых кровоизлияний указывает на безопасность раннего старта ПОАК [25]. При этом размер инфаркта остается важным предиктором развития ГТ, который составляет 22% при размере инфаркта 2–5 см и 58% при размере ≥5 см. Следует учитывать, что остаточный риск ГТ снижается до 10% на 6-й день при среднем размере очага и на 15-й день при больших инфарктах [18]. Таким образом, накопленные данные подтверждают, что для большинства пациентов с КЭИ целесообразна ранняя (в первые 5–7 дней) инициация ПОАК (рис. 3).

Отдельные ситуации назначения ПОАК

В табл. 3 представлены особенности назначения ПОАК в отдельных клинических ситуациях в контексте существующих по этим вопросам опасений и предвзятостей.

Подходы к выбору антикоагулянта

Выбор ПОАК у пациентов с КЭИ должен быть максимально индивидуализирован с целью поддержания баланса эффективности и безопасности, который описывается понятием «чистая клиническая польза» (net clinical benefit, NCB), включающим наиболее серьезные события, относящиеся к обеим категориям [34].

Приоритет ПОАК перед варфарином во вторичной профилактике

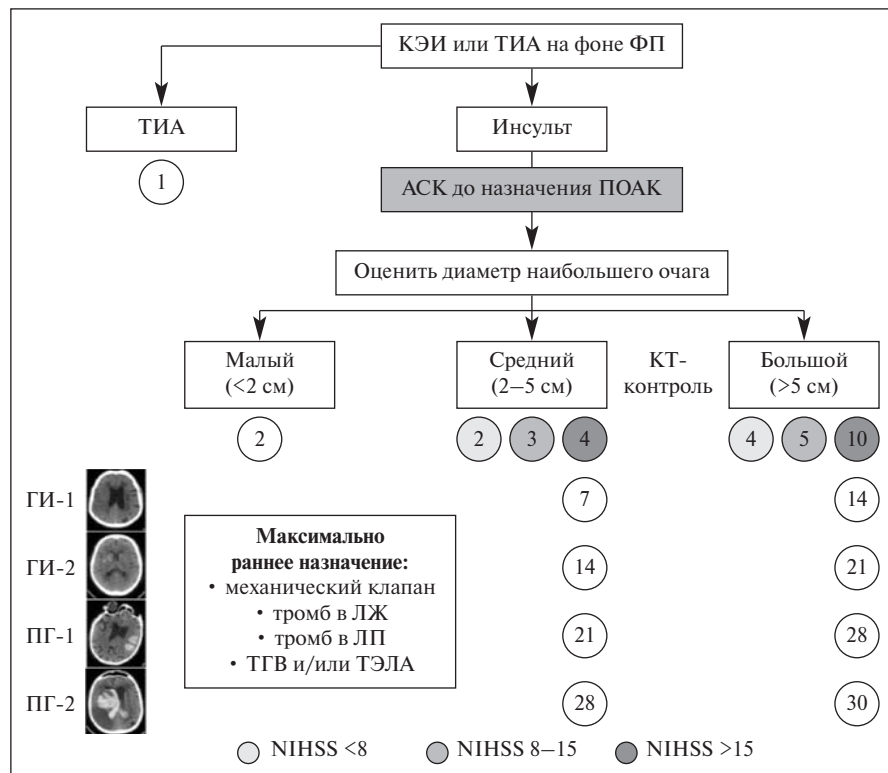


Рис. 3. Сроки назначения ПОАК при КЭИ на фоне ФП. АСК — ацетилсалициловая кислота; ГИ — геморрагический инфаркт; ПГ — паренхиматозная гематома; ЛЖ — левый желудочек; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Таблица 3. Назначение ПОАК в отдельных ситуациях
Table 3. Prescribing DOACs in selected situations

Ситуация	Опасения и предвзятости	Доказательная база	Минимизация рисков
Пожилой и старческий возраст	В данной группе выше риск ГТ при применении ПОАК, их следует назначать позднее и с осторожностью	Возраст как самостоятельный фактор риска не должен влиять на сроки назначения ПОАК [26]	Необходим подбор корректной дозы ПОАК
Реперфузионная терапия	Назначение ПОАК после реперфузионной терапии опасно, лучше отложить инициацию лечения	Реперфузионная терапия не влияет на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии [27]	Контроль АД после реперфузии с быстрым достижением, поддержанием целевых значений и минимизацией вариабельности
ГТ	После ГТ назначение ПОАК противопоказано или должно быть максимально отсрочено	Срок назначения должен определяться симптомностью ГТ и ее выраженностью по классификации ECASS [28]	Контроль АД после реперфузии с быстрым достижением, поддержанием целевых значений и минимизацией вариабельности
Сочетанный атеросклероз магистральных артерий головы и шеи	ПОАК не защитит данного пациента от инсульта	Пациенты с сочетанием ФП и асимптомного каротидного атеросклероза не требуют дополнительного рутинного назначения антитромбоцитарной терапии; при симптомном экстракраниальном атеросклерозе, а также при интракраниальном атеросклерозе могут требоваться дополнительные меры профилактики [29]	Каротидная эндартерэктомия или стентирование при симптомном экстракраниальном атеросклерозе; возможно назначение комбинации ПОАК и антитромбоцитарного препарата при симптомном интракраниальном атеросклерозе; интенсивная терапия статинами или комбинированная гиполипидемическая терапия
Церебральные микрокровоизлияния	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно	Даже при наличии микрокровоизлияний абсолютный риск ИИ значительно превышает риск ВМК вне зависимости от числа и локализации микрогеморрагий [30]	Строгий долгосрочный контроль АД; при тяжелой церебральной амилоидной ангиопатии с феноменом поверхностного коркового сидероза и/или повторными ВМК показана имплантация окклюдера в ушко ЛП
ВМК в анамнезе	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно	Применение ПОАК в сравнении с варфарином сопряжено со снижением риска ишемического, повторного геморрагического инсульта и смерти от любой причины у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в анамнезе [31]	Строгий долгосрочный контроль АД. При наличии тяжелой церебральной амилоидной ангиопатии — окклюзия ушка ЛП
Выраженные когнитивные нарушения	Назначение ПОАК в этой ситуации опасно или нецелесообразно	Применение ОАК снижает риск деменции на 12% через 1–2 года терапии; при этом величина снижения риска у пациентов 75 лет и старше достигает 16% (A. Rahman, ESO 2021). Среди изученных препаратов (антагонисты витамина К, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) апиксабан характеризовался наиболее высокими показателями приверженности терапии и ее постоянства [32, 33]	Убедиться в способности пациента понимать необходимость приема препарата и корректно выполнять это. Для повышения приверженности могут использоваться недельные раскладки (коробки), напоминания и контроль со стороны родственников / ухаживающих лиц

Примечание. АД — артериальное давление; ECASS (The European Cooperative Acute Stroke Study) — Европейское кооперативное исследование острого инсульта; ВМК — внутримозговое кровоизлияние.

КЭИ несомненен и закреплён в рекомендациях АНА/ASA 2021 г. [12]. Известно, что все ПОАК характеризуются большей NCB в сравнении с варфарином [35–38]. При анализе данных системы Medicare (n = 198 321) показано, что у пациентов 65 лет и старше апиксабан, в сравнении с варфарином, характеризуется меньшим риском инсульта / системной эмболии, больших кровотечений и высокой NCB. У других ПОАК не было выявлено преимуществ одновременно по всем указанным параметрам [39]. Изучение данных реальной клинической практики (n=1361) продемонстрировало, что, в сравнении с приемом антагонистов витамина К, апиксабан ассоциирован с наибольшим среди ПОАК сниже-

нием риска больших кровотечений и смертности. Что касается желудочно-кишечных кровотечений, только при применении апиксабана наблюдалось существенное снижение риска в сравнении с антагонистами витамина К [40]. В табл. 4 представлены основные принципы выбора ПОАК при КЭИ [1].

Заключение

КЭИ зачастую проявляется характерными клиническими и нейровизуализационными паттернами, что облегчает диагностику. При отсутствии ФП на ЭКГ наличие данных клинических особенностей необходимо для инициации поиска аритмии. Эффективный поиск у пациентов

Таблица 4. Принципы выбора ПОАК после КЭИ
Table 4. Principles for choosing DOAC after CES

Клинический сценарий	Предпочтительный ПОАК
Возраст 80 лет и старше	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Дабигатран 110 мг 2 раза в день
Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Дабигатран 110 мг 2 раза в день
Хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день
Дисфагия (назогастральный зонд)	Апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день по показаниям) Ривароксабан 20 мг (15 мг по показаниям)

с эмболическим криптогенным инсультом возможен в рамках концепции предсердной кардиопатии, когда решение о длительности мониторинга сердечного ритма принимается на основании наличия структурных и функциональных маркеров атриопатии. При обнаружении ФП показано скорейшее назначение ПОАК с учетом факторов, определяющих баланс эффективности и безопасности у конкретного пациента. В большинстве случаев терапия антикоагулянтам может быть инициирована в первые 5–7 дней инсульта. В сложных клинических ситуациях, в частности при назначении ПОАК пациентам пожилого и старческого возраста, после реперфузионной терапии, при развитии геморрагической трансформации, при наличии церебральной микроангиопатии, ВМК в анамнезе, а также выраженных когнитивных нарушений, необходимо обеспечение безопасности терапии за счет подбора корректной дозы и достижения целевого уровня АД. Наиболее оптимальным с точки зрения чистой клинической выгоды является назначение апиксабана.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Виноградов ОИ, Кулеш АА, Демин ДА. Ишемический инсульт: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика. Руководство для врачей. Москва: ИД Третьяков; 2022. 252 с. ISBN 978-5-90657-776-4 [Vinogradov OI, Kulesh AA, Demin DA. *Ishemicheskii insult: diagnostika, lecheniye, rehabilitatsiya i profilaktika. Rukovodstvo dlya vrachey* [Ischemic stroke: diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention. Guide for doctors]. Moscow: ID Tretyakov; 2022. 252 p. ISBN 978-5-90657-776-4 (In Russ.)].
2. Zhang Z, Wang C, Xia W, et al. Efficacy and safety of mechanical thrombectomy for cardioembolic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24340. doi: 10.1097/MD.00000000000024340
3. Кулеш АА. Сложные вопросы ведения пациента с фибрилляцией предсердий с точки зрения невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13 [Kulesh AA. Difficult issues in the management of patients with atrial fibrillation: a neurologist's point of view. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13 (In Russ.)].
4. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-26. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9
5. Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics. *Semin Neurol*. 2017 Jun;37(3):326-38. doi: 10.1055/s-0037-1603465
6. Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Cardioembolism and Involvement of the Insular Cortex in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015 Oct 21;10(10):e0139540. doi: 10.1371/journal.pone.0139540
7. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792-9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Pathogenetic mechanisms of ischemic stroke: from verification to secondary prevention. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792-9. doi: 10.26442/20751753.2021.11.201153 (In Russ.)].
8. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
9. Кулеш АА, Куликова СП, Дробаха ВЕ и др. Роль поражения островковой коры в определении патогенетического подтипа ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-7 [Kulesh AA, Kulikova SP, Drobakha VE, et al. Role of insular cortex lesions in determining the pathogenetic subtype of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):11-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-11-7 (In Russ.)].
10. Kang DW, Jeong HG, Kim DY, et al. Prediction of Stroke Subtype and Recanalization Using Susceptibility Vessel Sign on Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1554-9. doi: 10.1161/STROKEA-17A.116.016217. Epub 2017 Apr 21.
11. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):150-61. doi: 10.2174/157340310791658730
12. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
13. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
14. Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
15. Демин ДА, Кулеш АА, Янишевский СН и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский Совет*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 [Demin DA, Kulesh AA, Yanishevskiy SN, et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 (In Russ.)].
16. Poli S, Diedler J, Härtig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke — a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):375-81. doi: 10.1111/ene.12843
17. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983 Sep-Oct;14(5):688-93. doi: 10.1161/01.str.14.5.688
18. Muscarelli A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497

19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295
20. Eun MY, Kim JY, Hwang YH, et al. Initiation of Guideline-Matched Oral Anticoagulant in Atrial Fibrillation-Related Stroke. *J Stroke*. 2021 Jan;23(1):113-23. doi: 10.5853/jos.2020.03440
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12):e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034
23. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):807-16. doi: 10.1002/ana.25844
24. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 Feb 2;STROKEA-HA121036695. doi: 10.1161/STROKEA-HA.121.036695
25. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666
26. Vannucchi V, Moroni F, Grifoni E, et al. Management of oral anticoagulation in very old patients with non valvular atrial fibrillation related acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jan;49(1):86-93. doi: 10.1007/s11239-019-01972-0
27. Giustozzi M, Acciarresi M, Agnelli G, et al. Safety of Anticoagulation in Patients Treated With Urgent Reperfusion for Ischemic Stroke Related to Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2347-54. doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030143
28. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 20;7(22):e010133. doi: 10.1161/JAHA.118.010133
29. Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology*. 2019 Apr;70(4):299-304. doi: 10.1177/0003319718791711
30. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al; Microbleeds International Collaborative Network. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):653-65. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8
31. Guo Z, Ding X, Ye Z, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2021 Jul;44(7):917-24. doi: 10.1002/clc.23647
32. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020 Jan;106(2):119-26. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315307
33. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Mar;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
34. Кулеш АА. Чистая клиническая выгода (net clinical benefit) антикоагулянтной терапии с точки зрения невролога. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 [Kulesh AA. Net clinical benefit of anticoagulant therapy from a neurologist's perspective: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):79-84. doi: 10.26442/20751753.2022.2.201537 (In Russ.)].
35. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Mar;107(3):584-9. doi: 10.1160/TH11-11-0784
36. Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med*. 2015 Sep;128(9):1007-14.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.03.034
37. Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 21;10(4):e0124806. doi: 10.1371/journal.pone.0124806
38. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494-503. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.017549
39. Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Aug;48(2):240-9. doi: 10.1007/s11239-019-01838-5
40. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, et al. Estimated Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Optimally Acenocoumarol Anticoagulated "Real-World" in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1;122(5):785-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.012

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.08.2022/23.11.2022/25.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.^{2,3}

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Боль в спине и конечностях зачастую может быть связана с деструкцией хрящевой и костной ткани сустава, что затрагивает нервные окончания и приводит к обострению болевой симптоматики (как это происходит, например, при остеоартрите). Вследствие этого без защиты и реконструкции хряща (хондропротекции) купирование болевого синдрома будет носить симптоматический характер. Хондропротекторные эффекты глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и неденатурированного коллагена II типа (НК-II) осуществляются по разным молекулярным механизмам. Поэтому при сочетанном применении ХС, ГС и НК-II *per os* разные механизмы действия отдельных компонентов будут дополнять друг друга, повышая эффективность фармакотерапии боли.

Ключевые слова: боль; остеоартрит; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; Хондрогард Трио.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лилля АМ. О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):122–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130

On the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.²

¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹44, Vavilov Str., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Backpain and pain in the limbs are often associated with the destruction of the cartilage and bone tissue of the joint, which affects the nerve terminals and leads to an exacerbation of pain symptoms (as happens, for example, in osteoarthritis). As a result, pain relief without protection and reconstruction of cartilage (chondroprotection), will be symptomatic. The chondroprotective effects of glucosamine sulfate (GS), chondroitin sulfate (CS) and undenatured type II collagen (UC-II) have different molecular mechanisms. Therefore, with the combined use of CS, GS and UC-II *per os*, different mechanisms of action of individual components will complement each other, increasing the effectiveness of pain pharmacotherapy.

Keywords: pain; osteoarthritis; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; Chondrogard Trio.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. About the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):122–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130

Возникновение боли при остеоартрите (ОА) обусловлено воспалительными и дегенеративными изменениями сустава, приводящими к возбуждению болевых окончаний на поверхности хряща, в надкостнице и в связочном аппарате. Соответственно, в терапии ОА используются не только про-

тивовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП; глюкокортикоиды и др.), но и хондропротекторы: глюкозамина сульфат (ГС), стандартизированные экстракты хондроитина сульфата (ХС) и неденатурированного коллагена II типа (НК-II).

Интеллектуальный анализ данных 42 051 публикации о ХС/ГС показал, что нарушения метаболизма ХС и ГС характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств, сопровождающихся болью. ХС/ГС важен для поддержания структуры «четырёхкомпонентного синапса» — функциональной единицы центральной нервной системы, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов, но и так называемые перинеурональные сети, формируемые при участии клеток глии и волокон ХС. Результаты фундаментальных экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС/ГС при терапии *ишемических и нейродегенеративных заболеваний* [1].

Анализ молекулярной патофизиологии *тендовагинита* позволил выделить механизмы, посредством которых ХС/ГС могут противодействовать развитию заболевания, такие как ингибирование эффектов провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ8, γ -интерферона, фактора некроза опухоли α (ФНО α), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1), инфламасомы NLRP3, сигнальных путей NF- κ B/JAK/STAT и O-гликозаминирования белков протеома. В доклинических исследованиях ГС и ХС проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок при тендинопатиях [2].

ХС и ГС также перспективно использовать в терапии *боли*. В эксперименте на мышах было показано, что пероральный прием ХС в суточной дозе 300 мг/кг (курс 20 сут) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва. ХС способствовал снижению фосфорилирования p38-MAPK и ингибированию киназы c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов. В другом эксперименте ХС в суточной дозе 600 мг/кг (курс 10 сут) ослаблял постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием MAPK-p38 и c-Fos. В клинической практике инъекции ХС (Хондрогард 2,0 мл, 200 мг) и ГС (Сустагард Артро 3,0 мл, 200 мг) приводят к обезболивающему эффекту, который сохранялся в течение 3 мес после отмены терапии [1].

ХС, ГС и НК-II характеризуются особыми молекулярными механизмами и определенными спектрами фармакологического действия. Экзогенные ХС, используемые как фармакологические средства (M01AX25 хондроитина сульфат), оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, хондропротекторный эффекты, поддерживая регенерацию хряща. Результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований указали на высокую эффективность ХС в лечении ОА [3, 4].

Основным механизмом антиартритического действия ХС и ГС является ингибирование эффектов провоспалительного белка NF- κ B посредством связывания с центральным таргетным белком — рецептором CD44. Взаимодействуя с белком CD44, ХС/ГС активируют внутриклеточные сигнальные процессы и влияют на синтез белков протеома, участвующих в регенерации хряща. Главное различие между

фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет более «медленное», пролонгированное действие, а применение ГС позволяет достигать более «быстрого» эффекта (прежде всего, снятия воспаления и обезболивания).

В терапии ОА также перспективно использование стандартизированных экстрактов НК-II. С молекулярной точки зрения НК-II участвует в регулировке врожденного и приобретенного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении уровней провоспалительных цитокинов и простагландинов. Воздействие НК-II на дискоидиновые рецепторы хондроцитов может ускорять регенерацию соединительной ткани хряща [5]. В настоящей работе разобраны механизмы синергидного действия трех хондропротекторов — ХС, ГС и НК-II.

О фармакологических эффектах ХС

Системно-биологический анализ протеома человека позволил выделить 11 таргетных белков, посредством которых осуществляются фармакологические эффекты экзогенных ХС. К этим белкам относятся активируемые ХС ферменты *хондроитинсульфатного метаболизма* (хондроитиназа GALNS, карбогидрат сульфотрансфераза CHST11, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, ХС-гликозилтрансферазы), ингибируемые ХС *матриксные металлопротеиназы* (MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, способствуют деградации коллагена соединительной ткани) и *специфические рецепторы ХС* (CD44, CD97) в хондроцитах (рис. 1). Кроме того, участие ХС в структуре протеогликана лубрицина также важно для поддержания состава синовиальной жидкости (СЖ) [6]. Активация рецептора CD44 молекулами ХС приводит к снижению избыточной активности металлопротеиназ, транскрипционного фактора NF- κ B и уровней биомаркеров воспаления — ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α и С-реактивного белка (СРБ) [7].

Экзогенные ХС, будучи молекулами с достаточно высокой молекулярной массой (как правило, более 10 кДа), не всегда могут проникать внутрь клеток. Поэтому осуществление хондропротекторных эффектов ХС начинается с взаимодействия с белками-рецепторами (CD44, TLR4, рецептором ФНО α , MyD88 и ICAM1) на поверхности хондроцитов, что приводит к расщеплению ХС на более мелкие фрагменты с последующей блокировкой провоспалительных сигнальных путей [6], в том числе синтеза простагландина Е (ПГЕ), MMP3, MMP13 и цитокина RANKL [8].

При связывании ХС рецептором CD44 повышается активность *гиалуронидаз* HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, что и обеспечивает переработку цепей ХС в более короткие олигосахариды, вплоть до отдельных молекул N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, поступающих внутрь хондроцитов [9, 10].

Для гидролиза длинных цепей ХС гиалуронидазами очень важна специфика *сульфатирования ХС*: *гиалуронидазы гидролизуют преимущественно хондроитин-4-сульфат* [11], содержание которого в субстанции CS b-Bioactive® составляет 60%. Хондроитин-6-сульфат (30% состава CS b-Bioactive®) способствует диверсификации олигосахаридных цепей, образующихся при воздействии гиалуронидаз на ХС. Например, гиалуронидазы превра-

щают хондроитин-4-сульфат в смесь три- и пентасахаридов, а хондроитин-6-сульфат — в смесь пента- и гептасахаридов [12].

Фармакопротеомное исследование эффектов приема ХС в группе здоровых добровольцев показало изменения экспрессии 31-го белка, включая белки энергетического метаболизма (31%) и биосинтетических путей (13%) [13]. В другом фармакопротеомном исследовании здоровых добровольцев, принимавших ХС (1200 мг/сут) и ГС (1500 мг/сут), установлено *снижение активности цитокиновых сигнальных путей*. При этом прием ХС предотвращал деградацию субъединицы I κ -B, ингибирующей провоспалительный сигнальный белок NF- κ B. Взаимодействуя с регулятором I κ -B, NF- κ B не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции.

Помимо сигнального пути NF- κ B фармакопротеомное исследование ХС/ГС указало и на другие сигнальные пути, которые активируются под воздействием ХС и регулируют процессы воспаления: 1) JAK/STAT (эффекты цитокинов и факторов роста); 2) синтез IgA в кишечнике (первая линия обороны против микроорганизмов в слизистой оболочке кишечника); 3) регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов; 4) связывание рецепторов гематопоеза и интерферонов. Среди наиболее значимых таргетных белков, уровни которых существенно изменялись под воздействием ХС/ГС, были белки клеточной адгезии THBS4, ITGA и ITGB [14]. Фармакопротеомное исследование на хондроцитах, взятых от пациентов с ОА, подтвердило эффект ХС на уровни различных белков, секретируемых хондроцитами (коллагены, аннексин, тенасцин, агрекан, факторы роста соединительной ткани: PENK, CTGF, снижение уровней протеаз, способствующих деградации соединительной ткани: SERPINA3, SERPIN1) [15]. Таким образом, при воздействии на хондроциты пациентов с ОА ХС не просто является «строительным материалом» хряща, а *активизирует синтез ком-*

понентов соединительной ткани хряща, снижая интенсивность его деградации.

ХС может накапливаться не только в хряще и СЖ, но и в кишечнике, печени, почках и других тканях [16]. Поэтому можно ожидать, что применение ХС *per os* способствует лечению заболеваний не только суставов, но и других органов — кишечника, печени [17] и почек [18]. Длительное (не менее 12 мес) применение ХС и ГС снижало риск рака толстой кишки. В исследовании, включившем 2140 случаев рака и 3950 лиц контрольной группы, прием ХС/ГС был ассоциирован со сниженным в 2 раза риском заболевания [отношение шансов (ОШ) 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,79]. Мета-анализ трех исследований показал онкозащитный эффект ХС/ГС даже после поправок на использование НПВП (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97) [19].

Поскольку препараты ХС производятся на основе натурального сырья, важным аспектом их производства и применения является степень *стандартизации состава*, так как прием недостаточно очищенного ХС может изменять уровни провоспалительных факторов [20], вызывать острое повреждение печени по механизму аутоиммунного гепатита [21] и т. д.

Данные фундаментальных и клинических исследований указывают на существенные различия в *эффективности и безопасности* различных препаратов ХС. В сравнительном исследовании более безопасными были субстанции из трахеи быка (степень очистки 96,2–99,9%), которые не стимулировали увеличение уровней провоспалительных белков, повышая количество структурных белков матрикса соединительной ткани и факторов роста [20]. Российское сравнительное исследование шести различных субстанций ХС для внутримышечного введения показало существенные отличия в содержании серы, токсичных и условно-токсичных микроэлементов, белка и количестве ХС. В некоторых образцах ХС был найден в следовых количествах, а содержание нежелательных

примесей (общий белок, токсичные микроэлементы) было повышено. Наилучшим качеством состава по всем исследованным параметрам отличался препарат на основе ХС из трахеи быка (Хондрогард) [22], для которого был проведен метаанализ восьми клинических исследований пациентов с ОА [3]. Похожие результаты были получены при изучении БАД, представленных в Европе [23]. Клинические результаты показывают эффективность лечения субстанцией CS b-Bioactive®, сравнимую с таковой НПВП целекоксиба [24–26], и указывают на необходимость более тщательного изучения фармакокинетики экзогенных ХС [16, 27–29], ведь состояние кишечника (включая микробиом) и характер питания пациентов

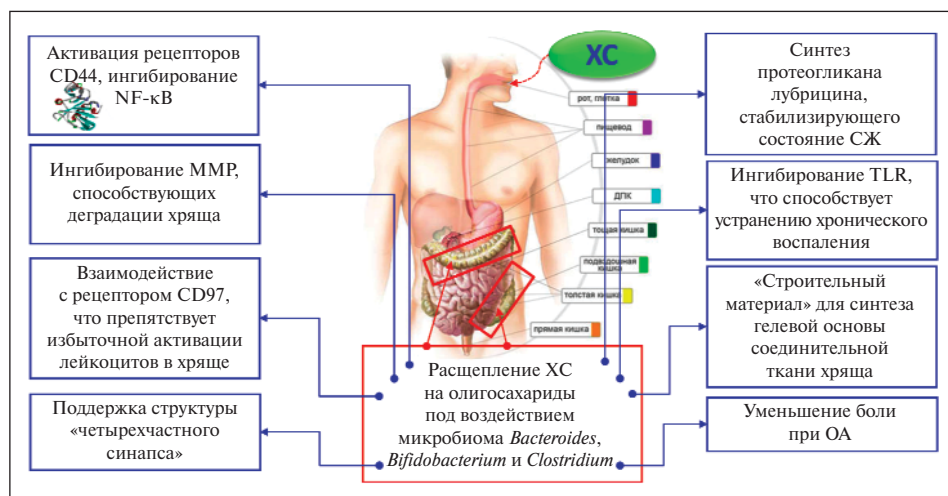


Рис. 1. Молекулярно-фармакологическая концепция действия ХС.

ДПК — двенадцатиперстная кишка¹

Fig. 1. Molecular pharmacological concept of chondroitin sulfate (CS) action

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

также значительно влияют на разброс значений фармакокинетических параметров ХС [27].

Таким образом, противовоспалительные и регенерирующие эффекты ХС, развивающиеся по нескольким молекулярным маршрутам, способствуют повышению сохранности сустава и снижению ноцицептивных сигналов. Имеющиеся данные позволяют сформулировать молекулярно-фармакологическую концепцию действия ХС (см. рис. 1). При приеме внутрь незначительная часть молекул ХС всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки. В толстой кишке ХС ферментируется бактериями родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* на более короткие цепи полисахаридов [30], которые поступают в кровь, достигая лейкоцитов и хондроцитов. Фрагменты ХС взаимодействуют с рецептором CD44 на поверхности лейкоцитов, что тормозит воспаление за счет инактивации провоспалительного фактора NF-κB. Взаимодействие ХС с рецептором CD44 на хондроцитах способствует повышению активности ферментов гиалуронидаз, которые расщепляют цепи ХС на еще более короткие олигосахаридные фрагменты.

Олигосахариды ХС: 1) используются как «строительный материал» для синтеза гелевой основы соединительной ткани хряща; 2) способствуют дальнейшей активации рецепторов CD44 и ингибированию NF-κB; 3) ингибируют MMP, способствующие деградации соединительной ткани хряща, нити коллагена, стимулирующие воспалительную гипералгезию; 4) взаимодействуют с рецептором CD97, что препятствует избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и СЖ; 5) участвуют в синтезе протеогликана лубрицина PRG4, который стабилизирует состояние СЖ, обеспечивающей «смазку» и «амортизацию» сустава; 6) ингибируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), что способствует устранению хронического воспаления [6, 31, 32] (см. рис. 1).

О фармакологических эффектах ГС

Эндогенные молекулы ГС образованы из дисахаридов, включающих глюкуроновую кислоту и глюкозамин. Недостаток эндогенного глюкозамина в организме ухудшает качество СЖ и может вызвать так называемый «хруст в суставах». Экзогенный ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе антиревматических препаратов (M01AX по анатомо-терапевтическо-химической классификации) [33].

Подобно ХС, ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокинный сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопэтина и интерферонов. Анализ 40 белков метаболизма ГС и 15 таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются основные эффекты ГС, указывает на еще более широкий круг фармакологического действия ГС [34].

В отличие от ХС, ГС, вследствие малого размера молекулы, является «готовым» действующим веществом-аминосахаридом. Поэтому молекулы ГС начинают быстро всасываться в желудке и тонкой кишке, поступают в кровь и быстро достигают СЖ и соединительной ткани хряща. Быстрое всасывание ГС объясняет более быстрое действие суб-

станции ГС на воспаление и снятие боли. Основным механизмом хондропротекторного действия ГС является, по всей видимости, активация рецептора CD44, что способствует предотвращению деградации белка Iκ-Bα, ингибирующего провоспалительный белок NF-κB, и снижает экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции и деградации хряща [35–37].

Получены прямые экспериментальные подтверждения того, что ГС снижает: 1) уровни биомаркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6 и СРБ) [7]; 2) биосинтез ФНОα, ИЛ1β и ПГЕ2 в макрофагах [38]; 3) активность фактора NF-κB и транслокацию обоих типов субъединиц NF-κB (p50 и p65) внутрь клеточного ядра; 4) экспрессию генов, индуцированных ИЛ1β (в частности, за счет ингибирования NF-κB) [39]. Кроме того, ГС способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию, что снижает резорбцию кости [38].

Фармакокинетические исследования показали, что время достижения максимальной концентрации в крови (t_{max}) составляет 2–4 ч [40]. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев получали ГС (однократно, в дозах 750; 1500 и 3000 мг). Время полувыведения глюкозамина составило в среднем 15 ч. Показано, что отклик концентраций ГС в крови при повышении дозы от 1500 до 3000 мг увеличивается всего в 1,4–1,6 раза, что делает дозу ГС 1500 мг/сут оптимальной для клинического применения [41].

Клинические исследования подтверждают, что пероральный прием ГС способствует снижению уровней провоспалительных маркеров в крови (прежде всего СРБ и показателей окислительного стресса) [14, 36, 42]. Мета-анализ шести рандомизированных исследований (n=1502) показал, что прием ГС (1500 мг/сут) оказывал защитный эффект на сужение суставной щели (0,43; 95% ДИ 0,23–0,62; p<0,001) [43]. Эффективность ГС для лечения ОА подтверждена в метаанализе 19 рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний (n=3159), подтвердившем значимое снижение болевой симптоматики ОА на 36% (95% ДИ от -56 до -17) при продолжительности приема более 6 мес [44]. Сочетанное применение ГС и ХС характеризуется эффективностью в отношении снижения симптоматики ОА колена (боль, скованность, ограничение подвижности), сопоставимой с эффективностью НПВП [45–47].

Важно отметить, что прием ГС безопасен с точки зрения формирования инсулинорезистентности и нарушений липидного профиля и, более того, способствует торможению патофизиологии ожирения. Ингибируя O-гликозаминирование внутриядерных белков (например, p53), TLR и NF-κB, регулируя экспрессию фактора роста фибробластов 21, активируя протеинкиназу AMPK, способствуя улучшению состояния микробиоты кишечника (повышение содержания *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae* и других *Firmicutes*), ГС может ускорять липолиз висцерального жира [48]. Эти и другие терапевтические эффекты, естественно, относятся к высокоочищенным микрокристаллическим субстанциям ГС [49–51], позволяющим безопасно осуществлять долговременный прием препаратов ГС.

В целом, ГС снижает деградацию хрящевой и костной ткани, одновременно стимулируя обновление соединительной ткани хряща и препятствуя чрезмерной активации болевых окончаний. Эти эффекты ГС осуществляются посредством: 1) активации CD44, ингибирования NF-κB и TLR, что приводит к снижению уровней ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ, ПГЕ2; 2) снижения активности металлопротеиназ; 3) снижения резорбции кости; 4) ингибирования О-гликозаминирования внутриядерных белков; 5) улучшения состояния микробиоты кишечника; 6) липолиза висцерального жира. При этом ГС начинает действовать намного раньше, чем ХС, оказывая «быстрое» противовоспалительное и противоболевое действие: всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) начинается уже в желудке и тонкой кишке (рис. 2).

О фармакологических эффектах НК-II

Эндогенный коллаген — важный структурный компонент хряща и других разновидностей соединительной ткани. Суммарная масса коллагена в организме человека может достигать 5 кг, поэтому экзогенный НК-II, принимаемый в достаточно малых дозах (40–100 мг/сут), не может рассматриваться просто как «источник биологического коллагена». Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность таких низких доз НК-II для лечения ОА, что позволяет говорить о существовании специфических таргетных белков и особых молекулярно-физиологических механизмов осуществления антиартритических эффектов НК-II.

Стандартизированные НК-II способствуют увеличению доли регуляторных Т-клеток типа CD4+, снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ), провоспалительных простагландинов в крови и уровней MMP3 и NF-κB в хряще. Кроме того, НК-II регулирует экспрессию белков метаболизма жиров и благотворно влияет на структуру костной ткани. *Применение НК-II при ОА* связано со значительным уменьшением боли и улучшением объема движений в суставах, улучшением функции суставов по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и качества жизни по шкале SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study). Воз-

можно и профилактическое применение неденатурированного коллагена как хондропротектора [5].

Фармацевтические субстанции экзогенного НК-II, получающиеся в результате щадящей обработки природного сырья (хрящи животных и птиц), представляют собой биологически активные формы коллагена. Соответственно, НК-II может использоваться как *источник эпитопов* (т. е. антигенных детерминант белков) для *выработки специфических антител*, которые будут способствовать снижению провоспалительного иммунного ответа на волокна коллагена, возникающие при деградации хряща [52].

Исходя из общеизвестных основ иммунологии, формирование системной толерантности к коллагену вследствие приема субстанции НК-II обусловлено взаимодействиями эпитопов НК-II с лимфоидной тканью ЖКТ. Эти взаимодействия способствуют формированию толерантности Т-клеток к коллагену и препятствуют атаке Т-клеток на деградирующий суставной хрящ. Небольшие дозы НК-II *per os* способствуют нейтрализации атак лимфоцитов типа «Т-киллер» против ткани хряща посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в дистальном отделе тонкой кишки и в проксимальном отделе толстой кишки [53].

Кроме того, НК-II может связываться с рецепторами, содержащими дискоидиновые домены (DDR1 и DDR2), — повсеместно распространенными тирозинкиназными рецепторами, активируемыми именно за счет связывания с молекулами коллагена [54]. Связывание коллагена рецепторами DDR приводит к устойчивой активации этих рецепторов, которые регулируют адгезию, рост, миграцию и деление клеток, а также реконструкцию внеклеточного матрикса соединительной ткани [55]. НК-II, связываясь с рецепторами DDR1 и DDR2, может ингибировать провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов (увеличение экспрессии циклооксигеназы 2, MMP9, рецептора ФНОα, активация провоспалительных сигнальных белков p38-MAPK и NF-κB) [56].

В экспериментальных исследованиях показано, что НК-II увеличивал долю регуляторных Т-клеток типа CD4+/CD25+ [57], снижал уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ) в сыворотке крови и уровни MMP3, NF-κB в коленном суставе [58], ингибировал продукцию ПГЕ2 (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, COX2, MCP1, NF-κB, MMP3, RANKL [59].

В клинических исследованиях показана перспективность адъювантной терапии боли при ОА с использованием НК-II [60], подтверждены эффективность и безопасность НК-II при длительном приеме [61]. Метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА: подтверждено статистически значимое снижение суммар-

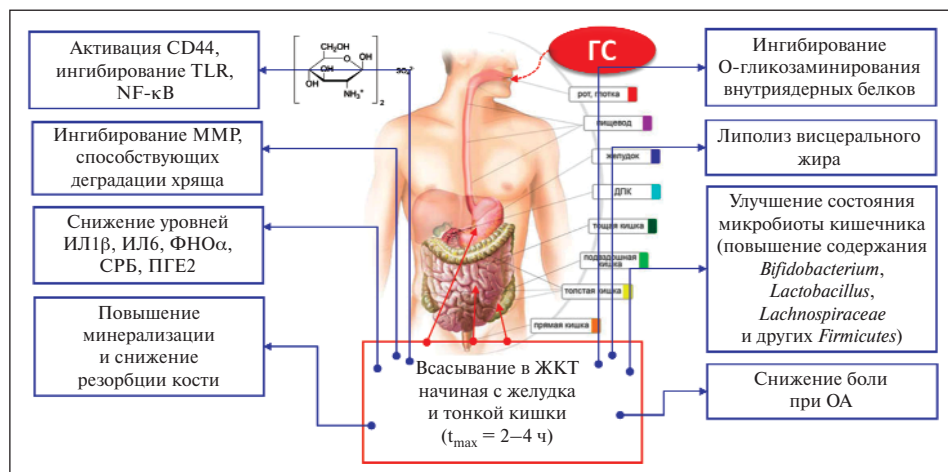


Рис. 2. Молекулярно-фармакологическая концепция действия ГС
Fig. 2. Molecular pharmacological concept of glucosamine sulfate (GS) action

ного балла по шкале WOMAC (-8; 95% ДИ от -13 до -3; $p=0,002$), в том числе по подшкале «скованность» (-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; $p=0,01$). Установлено снижение боли по визуальной аналоговой шкале (-16,6; 95% ДИ от -26,2 до -6,9; $p<0,001$) [62]. Высокоочищенный НК-II нетоксичен ($LD_{50} > 5000$ мг/кг для НК-II из хряща цыпленка *per os* – V класс токсичности), что делает перспективным его применение с целью долговременной профилактики и терапии ОА [63, 64].

Таким образом, экстракты НК-II воздействуют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствуют снижению активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. НК-II также тормозит старение костной ткани за счет уменьшения воспаления и окислительного стресса (рис. 3). Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне инсулинорезистентности.

Заключение

Терапия боли при ОА неразрывно связана с восстановлением структуры суставного хряща. Воздействие на разные молекулярно-физиологические механизмы хондропротекции может существенно повысить эффективность лечения. В частности, ХС действует через активацию рецептора CD44, что приводит к ингибированию NF- κ B. ГС действует по тому же механизму и, дополнительно, модулирует гликозаминирование белков протеома человека. Экстракты НК-II воздействуют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствуют снижению активности провоспалительных цитокинов и простагландинов (рис. 4).

Примером такой комбинации может служить ХондрогардТРИО, который выпускается в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь и в 1 саше-пакете содержит необходимое суточное количество ХС (1200 мг), ГС (1500 мг) и НК-II (40 мг) [65]. Благодаря синергии действия и оптимально, с позиций клинической фармакологии, подобранных доз трех действующих веществ данная комбинация

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):122–130

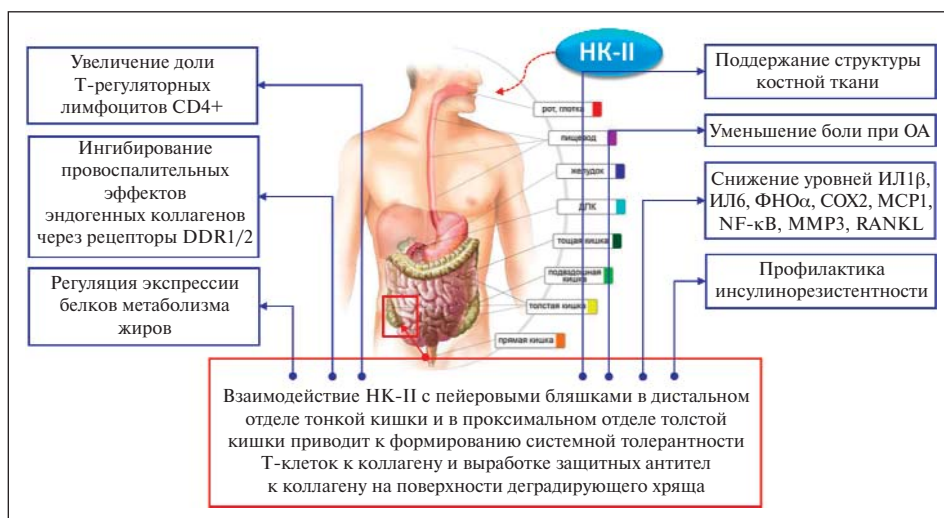


Рис. 3. Молекулярно-фармакологическая концепция действия НК-II.

Fig. 3. Molecular pharmacological concept of undenatured type II collagen (UC-II) action

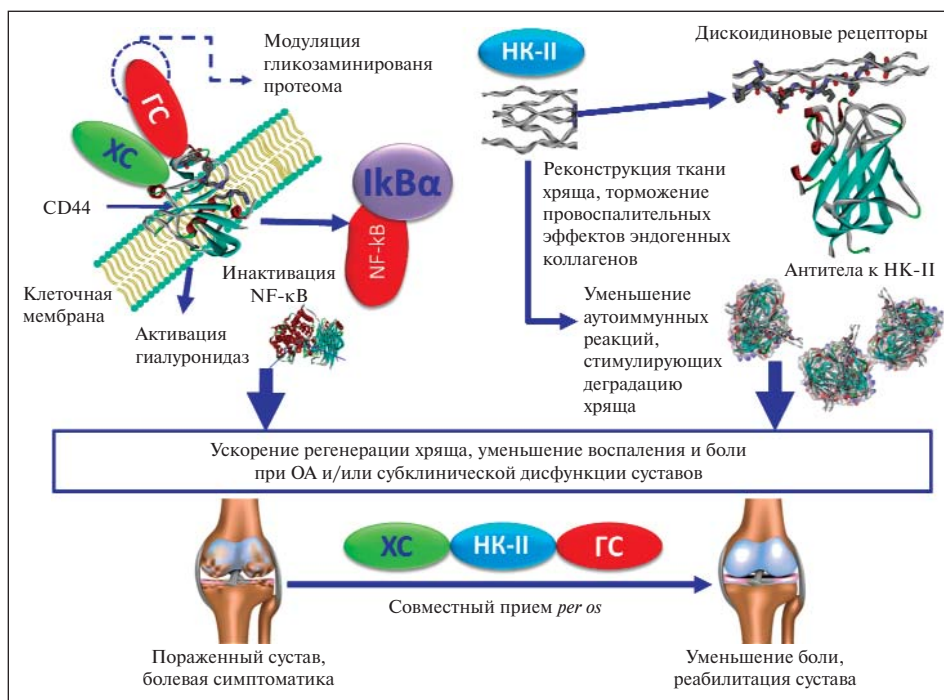


Рис. 4. Синергидные эффекты экзогенных ХС, ГС и НК-II в оздоровлении хрящевой ткани

Fig. 4. Synergistic effects of exogenous CS, GS and UC-II in the improvement of cartilage tissue

представляет собой «золотую» формулу хондропротекции и оказывает благоприятное влияние на восстановительные процессы в хрящевой ткани суставов и позвоночника.

Благодарность

Работа выполнялась по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ ИУ РАН (г. Москва).

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Limanova OA. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 (In Russ.)].
3. 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/farmakoekonomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):18-29. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066 (In Russ.)].
4. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 (In Russ.)].
6. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные эффекты хондрогада при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-9 (In Russ.)].
7. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology* 2011;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
8. Pecchi E, Priam S, Mladenovic Z, et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 β -stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Feb;20(2):127-35. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.002
9. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007 Feb 23;282(8):5597-607. doi: 10.1074/jbc.M608358200
10. Meyer K, Hoffman P, Linker A. Hyaluronidases. In: Boyer PD, Lardy H, Myrback K (eds). *The Enzymes*. 2nd ed. Vol. 4. New York: Academic Press; 1960.
11. Silva C, Novoa-Carballal R, Reis RL, Pashkuleva I. Following the enzymatic digestion of chondroitin sulfate by a simple GPC analysis. *Anal Chim Acta*. 2015 Jul 23;885:207-13. doi: 10.1016/j.aca.2015.05.034. Epub 2015 Jun 6.
12. Knudson W, Gundlach MW, Schmid TM, Conrad HE. Selective hydrolysis of chondroitin sulfates by hyaluronidase. *Biochemistry*. 1984 Jan 17;23(2):368-75. doi: 10.1021/bi00297a028
13. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077
14. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534
15. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, Blanco FJ. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069
16. Conte A, Volpi N, Palmieri L, et al. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995 Aug;45(8):918-25.
17. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):515-25. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.112 [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):515-25. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.112 (In Russ.)].
18. Торшин ИЮ, Лила АМ, Лиманова ОА, Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):23-34. doi: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34 [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):23-34. doi: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34 (In Russ.)].
19. Ibanez-Sanz G, Diez-Villanueva A, Vilorio-Marques L, Moreno V. Possible role of chondroitin sulphate and glucosamine for primary prevention of colorectal cancer. Results from the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2040. doi: 10.1038/s41598-018-20349-6
20. Von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Mar;51(3):219-23. doi: 10.5414/CP201835
21. Calamia V, Fernandez-Puente P, Mateos J, et al. Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jun;11(6):M111.013417. doi: 10.1074/mcp.M111.013417

22. 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 Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):50-62. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
23. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1271-80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002
24. Pelletier JP, Raynaud JP, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0
25. Linares PM, Chaparro M, Algaba A, et al. Effect of Chondroitin Sulphate on Pro-Inflammatory Mediators and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2015;92(4):203-10. doi: 10.1159/000439522
26. Verges J, Montell E, Herrero M, et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):31.
27. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun;11(6):433-41. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00051-7
28. Volpi N, Mantovani V, Galeotti F, et al. Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Nonanimal Chondroitin Sulfate and Its Constituents in Healthy Male Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 Apr;8(3):336-45. doi: 10.1002/cpdd.587
29. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Oct;10(10):768-77. doi: 10.1053/joca.2002.0824
30. Wei CY, Liao NB, Zhang Y, et al. *In vitro* fermentation behaviors of fucosylated chondroitin sulfate from *Pearsonothuria graeffei* by human gut microflora. *Int J Biol Macromol*. 2017 Sep;102:1195-201. doi: 10.1016/j.ijbmac.2017.04.036
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):154-62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154-62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
33. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):595-602. Epub 2018 Jan 31.
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 (In Russ.)].
35. Mammone T, Gan D, Fthenakis C, Marenus K. The effect of N-acetyl-glucosamine on stratum corneum desquamation and water content in human skin. *J Cosmet Sci*. 2009 Jul-Aug;60(4):423-8.
36. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479-85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
37. Yang L, Li FF, Han YC, et al. Cannabinoid receptor CB2 is involved in tetrahydrocannabinol-induced anti-inflammation against lipopolysaccharide in MG-63 cells. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:362126. doi: 10.1155/2015/362126
38. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1;17(7):1938-42. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.01.030
39. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290-8. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1
40. Basak M, Joseph S, Joshi S, Sawant S. Comparative bioavailability of a novel timed release and powder-filled glucosamine sulfate formulation — a multi-dose, randomized, crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;42(11):597-601. doi: 10.5414/cpp42597
41. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009
42. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
43. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5
44. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun;67(6):585-94. doi: 10.1111/ijcp.12115
45. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
46. Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva Slu. [Clinical use of chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in geriatric practice]. *Adv Gerontol*. 2014;27(2):366-375.
47. Borisenko OV, Belen'kii DA. [Impact of combined therapy using glucosamine sulfate and anti-inflammatory agent on pain severity in patients with osteoarthritis: prospective, non-controlled postmarketing study]. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(5):65-71 (In Russ.)
48. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ. О перспективах применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в терапии пациентов с остеоартритом на фоне ожирения (метаболического синдрома). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):390-401. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.145

[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the treatment of patients with obesity-associated osteoarthritis (metabolic syndrome). *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(3):390-401. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.145 (In Russ.)].

49. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May;13(5):387-94. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003

50. Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011

51. Runhaar J, Deroisy R, van Middelkoop M, et al. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PREvention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S42-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.001

52. Klatt AR, Paul-Klaus B, Klinger G, et al. A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes. *J Orthop Res*. 2009 Jan;27(1):65-70. doi: 10.1002/jor.20716

53. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.

54. Carafoli F, Bihan D, Stathopoulos S, et al. Crystallographic insight into collagen recognition by discoidin domain receptor 2. *Structure*. 2009 Dec 9;17(12):1573-81. doi: 10.1016/j.str.2009.10.012

55. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal*. 2006;18(8):1108-16. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012. Epub 2006 Feb 28.

56. Seo MC, Kim S, Kim SH, et al. Discoidin domain receptor 1 mediates collagen-induced inflammatory activation of microglia in culture. *J Neurosci Res*. 2008 Apr;86(5):1087-95. doi: 10.1002/jnr.21552

57. Yoshinari O, Moriyama H, Shiojima Y. An overview of a novel, water-soluble undenatured type II collagen (NEXT-II). *J Am Coll Nutr*. 2015;34(3):255-62. doi: 10.1080/07315724.2014.919541

58. Sahin K, Kucuk O, Orhan C, et al. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3

59. Orhan C, Juturu V, Sahin E, et al. Undenatured Type II Collagen Ameliorates Inflammatory Responses and Articular Cartilage Damage in the Rat Model of Osteoarthritis. *Front Vet Sci*. 2021 Mar 4;8:617789. doi: 10.3389/fvets.2021.617789

60. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al.

Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasian-jmed.2015.15030

61. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8

62. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Simental-Mendia M. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019 Mar;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5

63. Yoshinari O, Marone PA, Moriyama H, et al. Safety and toxicological evaluation of a novel, water-soluble undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods*. 2013 Sep;23(7):491-9. doi: 10.3109/15376516.2013.781255

64. Marone PA, Lau FC, Gupta RC, et al. Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods*. 2010 May;20(4):175-89. doi: 10.3109/15376511003646440

65. Биологически активная добавка к пище «ТРИО» товарного знака (т.з. «Хондрогард», ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (СОГР АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 от 19.10.2022).

[Biologically active food supplement "TRIO" of the trademark (t.z. "Chondrogard", CJSC "PharmFirma "Soteks" (СОГР АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 dated 10/19/2022) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2022/17.11.2022/22.11.2022

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>

Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений

Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1, 2, 3}

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Детский научно-клинический центр

инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41; ³Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой весьма разнообразную группу состояний, различающихся по этиопатогенезу, степени тяжести, клинической картине, динамике и выраженности функциональных расстройств. Эта гетерогенность существенно затрудняет разработку единых стандартизированных рекомендаций по диагностике и лечению СКН. Разработка критериев для каждого клинико-патогенетического варианта для постоянного практического применения представляется сложной задачей. В настоящей статье на основе анализа ранее предложенных подходов к диагностике различных клинико-патогенетических вариантов представлены единые критерии диагностики и классификация СКН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; умеренные когнитивные нарушения; критерии диагностики; классификация.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):131–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-131-138

Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment

Emelin A.Yu.¹, Lobzin V.Yu.^{1, 2, 3}

¹Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia; ³9, Professor Popov St., St. Petersburg 197022, Russia

Vascular cognitive impairment (VCI) is a very diverse group of conditions that differ in etiopathogenesis, severity, clinical picture, dynamics and severity of functional disorders. This heterogeneity significantly complicates the development of uniform standardized recommendations for the diagnosis and treatment of VCI. The development of criteria for each clinical and pathogenetic variant for permanent practical application is a difficult task. In this article, based on the analysis of previously proposed approaches to the diagnosis of various clinical and pathogenetic variants, common diagnostic criteria and classification of VCI are presented.

Keywords: cognitive impairment; vascular cognitive impairment; vascular dementia; mild cognitive impairment; diagnostic criteria; classification.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AY, Lobzin VYu. Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):131–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-131-138

Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций (КФ), наличие которых оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов [1, 2]. Распространенность деменции среди лиц старше 65 лет в развитых странах оценивается от 5 до 10%, при этом на долю сосудистой деменции приходится не менее 20% всех случаев [3–6]. Более сложной является оценка распространенности недементных сосудистых когнитивных нарушений (СКН), что во многом определяется отсутствием общепринятых критериев диагностики, удобных для практической

деятельности. Между тем совершенно очевидно, что распространенность недементных форм значительно превышает распространенность самой деменции, при этом пациенты с такими нарушениями имеют более высокий риск развития деменции, госпитализации и смертности [7, 8].

Клинические и патогенетические представления о СКН за последние десятилетия значительно расширились благодаря широкому внедрению методов структурной и функциональной нейровизуализации и сопоставления их результатов с посмертным патоморфологическим изучением мозга [9]. К настоящему времени стало очевидно, что СКН представляют собой гетерогенные расстройства КФ

с различным патогенезом и клиническими проявлениями, имеющие причинно-следственную связь с цереброваскулярным заболеванием [8–10]. Изменение представлений о патогенезе формирования СКН нашло отражение в различных подходах к их диагностике.

Критерии диагностики

За длительную историю изучения проблемы были предложены различные диагностические критерии и классификации для идентификации сосудистой деменции: критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), критерии Американской ассоциации психиатров (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV), критерии Калифорнийского центра диагностики и лечения болезни Альцгеймера (Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers, ADDTC), ишемическая шкала Хачинского и ее модифицированный вариант – шкала Розена [1]. В 1991 г. нейроэпидемиологическое отделение Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke, NINDS), Национальный институт здоровья (National Institutes of Health, NIH) и Международная ассоциация исследований в области нейронаук (Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, AIREN) выступили с инициативой объединить исследования по сосудистой деменции [11]. В качестве общих критериев, лежащих в основе установления диагноза сосудистой деменции, были предложены следующие: 1) наличие деменции (согласно критериям МКБ-10 и DSM-IV); 2) наличие данных о сосудистом по-

ражении головного мозга; 3) наличие временной и причинно-следственной связи между первыми двумя пунктами.

Связь деменции с сосудистым поражением головного мозга доказывалась развитием когнитивных нарушений (КН) либо непосредственно после инсульта (как правило, в течение 3 мес), либо после преходящих нарушений мозгового кровообращения, при относительной стабилизации состояния. Характерным также считалось флуктуирующее, «ступенеобразное» прогрессирование когнитивного дефекта при хроническом течении сосудистого процесса. Следует отметить, что в целом, обладая разной чувствительностью и специфичностью, ни одна из используемых шкал не продемонстрировала явного преимущества над другими. В среднем чувствительность рассмотренных критериев диагностики сосудистой деменции составляет менее 50% [12].

В начале XXI в. несколько исследовательских групп призвали отказаться от использования термина «сосудистая деменция» как категориального и предложили термин «сосудистые когнитивные нарушения» (англ. vascular cognitive disorder), который должен был объединить все формы КН, от легкого дефицита до деменции. Серьезной критике подверглись определение сосудистой деменции, основанное на обязательном наличии мнестических расстройств, что приводило к «альцгеймеризации» КН, а также игнорирование когнитивного дефекта, не достигающего степени деменции, что препятствовало идентификации процесса на начальных стадиях [13, 14]. В группе СКН выделили следующие категории: 1) СКН, не достигающие степени деменции; 2) сосудистая деменция; 3) смешанный тип – деменция альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием.

В развитие данной концепции, в 2011 г. специалисты Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/ААА) предложили новую классификацию и критерии диагностики всех вариантов КН при цереброваскулярной патологии [6]. Безусловным шагом вперед стали выделение умеренных КН (УКН) и акцент на значимости установления причинно-следственных связей когнитивной дисфункции и цереброваскулярной патологии [15]. В то же время не уточнено, какие клинические и нейровизуализационные признаки цереброваскулярной патологии являются наиболее значимыми и информативными.

В 2014 г. международной группой экспертов, с учетом критического анализа существующих подходов и необходимости гармонизации терминологии, предложены объединительные критерии VASCOG [16]. В данных критериях дополнены сферы когнитивной деятельности, требующие оценки, учтены этиологические и патогенетические факторы различных вариантов СКН (табл. 1).

Для практического применения более оправданным является выделение тех сфер когнитивной деятельности, повреждение которых является высокоспецифичным для сосудистой этиологии (нейродинамические и регуляторные нарушения). Нарушения памяти часто могут вызвать сложности при проведении дифференциальной диагностики с болезнью Альцгеймера, а зрительно-пространственные нарушения – с деменцией с тельцами Леви. Речевые нарушения и нарушения высших корковых функций (праксис) могут отражать очаговое поражение соответствующих анализаторов, но насколько корректно оценивать такие нару-

Таблица 1. *Нарушения когнитивных функций, ассоциированные с сосудистым поражением головного мозга*

Table 1. *Impairments of cognitive functions associated with vascular lesions of the brain*

КФ	Характеристика
Нейродинамические	Внимание, в том числе произвольное, скорость обработки информации
Регуляторные	Планирование, процесс принятия решения, способность выявлять и корректировать ошибки, оценивать новую ситуацию, непривычную информацию, когнитивная гибкость, общие суждения
Память	Непосредственная память, память на недавние события, распознавание
Речь	Называние, экспрессивная речь, грамматика и синтаксис, понимание
Зрительно-пространственные функции	Конструирование, зрительное распознавание
Праксис – гнозис – схема тела	Праксис, гнозис, ориентация право/лево, счет, схема тела, распознавание лиц
Социальный интеллект	Распознавание эмоций, понимание другого человека, социальный контроль

шения без учета общего когнитивного статуса? Как раз в качестве такого интегративного механизма, на наш взгляд, могут рассматриваться нейродинамические и регуляторные функции. Более прицельный подход к оценке состояния когнитивной сферы с использованием нейропсихологических методик позволит существенно сэкономить время и ресурсы на обследовании пациента. Большинство исследователей предлагают в качестве обязательного и достаточного объема нейропсихологического обследования использовать тесты для оценки регуляторных/нейродинамических нарушений, памяти, речи и зрительно-пространственных функций [17, 18].

Дальнейшее обобщение международного опыта привело к созданию консенсусных экспертных критериев и согласованной классификации СКН с участием специалистов из 27 стран – VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study) [19]. В результате обмена мнениями были уточнены этиологические факторы, связанные с развитием СКН, выделены основные подтипы и предложены термины для обозначения различных вариантов нарушений. Недементные нарушения рассмотрены как единая

форма, а в группе сосудистой деменции выделены четыре основных варианта: постинсультный, мультиинфарктный, субкортикальный ишемический, смешанный (сочетание с нейродегенеративными деменциями). Для постинсультных деменций предложено использовать временной промежуток в 6 мес от острого события как период, когда должен сформироваться когнитивный дефицит.

На основе анализа предложенных ранее критериев диагностики и классификации СКН и опыта, накопленного сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, мы дополнили существующие критерии с целью их максимального приближения к потребностям практики и возможности универсального использования для разных стадий когнитивного дефицита (табл. 2).

Для установления СКН различной степени выраженности необходимо обязательное соответствие критериям III–V при наличии критериев I или II. Применение критериев VI, VII повышает достоверность диагностики. С учетом современных возможностей лабораторной, инструментальной и нейровизуализационной диагностики появилась

Таблица 2. Критерии диагностики СКН
Table 2. Criteria for diagnosing VCI

I. Наличие этиологических факторов, способствующих развитию СКН	
А. Генетические факторы	- Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL), другие аутосомно-доминантные артериопатии с мутациями в гене <i>HTRA1</i>, наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультами (HERNS), понтинная аутосомно-доминантная микроангиопатия и лейкоэнцефалопатия (PADMAL), ретикулярная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией (RVCL), мутации гена <i>COL4A1</i>, кодирующего альфа-цепь коллагена IV типа, болезнь Фабри, MELAS и др. - Наличие аллеля эпсилон-4 гена <i>APOE</i>
Б. Социально-демографические факторы	- Возраст старше 60 лет - Монголоидная или негроидная раса - Мужской пол - Низкий образовательный уровень
В. Общие факторы риска развития сосудистых заболеваний	- Ортостатическая гипотензия - Резистентность к инсулину - Гиперхолестеринемия - Гипергомоцистеинемия - Ожирение - Сонные апноэ
Г. Сердечно-сосудистые и другие заболевания	- Артериальная гипертензия - Ишемическая болезнь сердца - Фибрилляция предсердий - Заболевания периферических артерий - Сахарный диабет - Хронические заболевания почек
Д. Прочие факторы	- Курение - Алкоголизм - Наркомания
II. Наличие изменений прецеребральных и церебральных сосудов	
Окклюзирующие (стенозирующие) процессы брахиоцефальных артерий. Патология малых сосудов, в том числе наследственная ангиопатия. Аневризмы, сосудистые мальформации. Амилоидная ангиопатия. Васкулиты. Фибромускулярные дисплазии и др.	

III. Наличие синдрома КН различной тяжести, приводящих к ухудшению качества жизни пациента, независимо от влияния другой неврологической симптоматики

Наличие жалоб на снижение памяти, нарушение внимания, ухудшение умственной работоспособности и других КФ, на которые указывает пациент и/или информатор.
Объективное подтверждение снижения КФ, выявляемое при нейропсихологическом тестировании.
Снижение КФ по сравнению с более высоким предыдущим уровнем.

IV. Наличие клинических признаков поражения головного мозга

Наличие очаговой неврологической симптоматики; более специфичными являются:

- псевдобульбарный синдром;
- раннее наличие нарушений ходьбы. Может также манифестировать неустойчивостью и частыми неспровоцированными падениями;
- ранние нарушения регуляции функции тазовых органов.

Рано формирующиеся аффективные и поведенческие расстройства: апатия, абулия, депрессия или эмоциональная неустойчивость.

V. Наличие нейровизуализационных признаков цереброваскулярной патологии (МРТ является более информативным исследованием)

Один или несколько больших инфарктов в бассейне крупных артерий.
Инфаркт в «стратегической» области головного мозга [таламус, базальные ганглии, хвостатое ядро, угловая извилина, медиобазальные отделы височных долей, базальные отделы лобных долей (билатерально)].
«Стратегически» расположенные внутричерепные геморагии или две и более геморагии.
Нейровизуализационные признаки патологии малых сосудов (согласно протоколу STRIVE v1 [20]).
Наличие перфузионных и метаболических изменений по данным ОФЭКТ и ПЭТ в областях головного мозга, соответствующих локализации цереброваскулярных повреждений или функционально связанных с этими областями.
Комбинация вышеизложенного.

VI. Наличие причинно-следственной связи КН с цереброваскулярными заболеваниями

Определенные СКН

Наличие генетических мутаций, связанных с развитием цереброваскулярной патологии (семейные формы).

Вероятные СКН

Наличие доказанной причинно-следственной связи между цереброваскулярной патологией и КН:

- а) явная временная связь между острым цереброваскулярным событием (ишемический или геморрагический инсульт) и началом КН при отсутствии данных о постепенном прогрессировании когнитивного дефицита до или после события;
- б) явная связь между выраженностью и характером КН с локализацией и тяжестью цереброваскулярных структурных и/или функциональных изменений;
- в) наличие убедительных клинических данных о ступенеобразном и/или флуктуирующем прогрессировании КН, связанных с прогрессированием цереброваскулярной патологии.

Возможные СКН

- а) имеются клинические критерии при отсутствии возможности выполнить методы нейровизуализации (отсутствие признаков цереброваскулярного повреждения при выполнении нейровизуализации исключает СКН);
- б) нет связи тяжести и паттерна КН с локализацией и тяжестью цереброваскулярных структурных и/или функциональных изменений;
- в) имеются данные о другом нейродегенеративном заболевании или состоянии дополнительно к цереброваскулярным заболеваниям, которые могут влиять на когнитивные функции, такие как:
 - наличие болезни Альцгеймера, подтвержденное биомаркерами или генетическими исследованиями,
 - наличие других нейродегенеративных заболеваний (фронтотемпоральные дегенерации, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич и др.),
 - наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе, имеющей временную связь с началом КН.

VII. Критерии, делающие диагноз СКН маловероятным

А. Отсутствие соответствующих цереброваскулярных структурных изменений по данным МРТ/КТ головного мозга (исключает СКН).

Б. Наличие объективных признаков нейродегенеративного заболевания, способного вызвать КН:

- дебют заболевания в виде медленнопрогрессирующих мнестических нарушений;
- ранние и прогрессирующие признаки синдрома паркинсонизма;
- ранние и прогрессирующие поведенческие и аффективные симптомы, сочетающиеся с «лобной» симптоматикой;
- дебют заболевания с изолированным нарушением речевых функций, не связанный с острым сосудистым событием, с последующим медленным прогрессированием.

В. Наличие другого заболевания, способного самостоятельно вызвать КН (опухоль, энцефалит, рассеянный склероз и др.).

Г. Наличие токсических или метаболических расстройств, достаточных, чтобы вызвать когнитивный дефицит.

Д. Наличие признаков депрессии с наличием временных соответствий развития аффективных и когнитивных расстройств.

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; КТ — компьютерная томография.

возможность осуществлять прижизненную диагностику определенных форм СКН.

Классификация

Как клинический синдром СКН связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой па-

ренхимы и имеют различные причины и клинические проявления. Таким образом, СКН представляют собой неоднородную группу состояний и могут быть классифицированы по этиологии, патогенезу, локализации поражения мозга, клиническим характеристикам, тяжести и обратимости (табл. 3).

Таблица 3. *Классификация СКН*
Table 3. *Classification of VCI*

I. По клинко-патогенетическому варианту*	
А. Мультиинфарктные:	• вследствие множественных корковых инфарктов при поражении крупных и средних артерий; • сочетание корковых и подкорковых инфарктов.
Б. Постинсультные:	• постишемические; • постгеморрагические.
В. КН в результате развития инфаркта в стратегически значимой зоне.	
Г. КН, связанные с поражением малых сосудов, кроме лакунарного инсульта и первичного внутримозгового кровоизлияния.	
Д. Гипоперфузионные постгипоксические КН.	
Е. Смешанные СКН (сочетание с нейродегенеративными заболеваниями).	
Ж. Комбинированные СКН (сочетание с актуальным соматическим, онкологическим, психическим заболеванием, метаболическими или посттравматическими нарушениями, способными вызвать КН).	
II. По тяжести (нарушение функционирования оценивается независимо от нарушений, обусловленных влиянием других нарушений цереброваскулярного генеза — двигательных, координаторных и др.)	
А. Начальные признаки КН**:	• наличие жалоб на снижение КФ (память, внимание, речь, ориентировка, снижение скорости мыслительной деятельности, трудности при принятии решения и планировании деятельности), предъявляемое самостоятельно или при активном опросе; • снижение КФ наблюдается не реже 1 раза в неделю и не зависит от влияния каких-либо явных причин; • наличие факторов риска; • длительность (анамнестически) — не менее 6 мес; • ощущение худшего выполнения деятельности в сравнении с другими людьми того же возраста; • отсутствие нарушений повседневной жизнедеятельности; • отсутствие критериев УКН.
Б. УКН:	а) приобретенное снижение одной или более КФ относительно предыдущего уровня функционирования, о чем свидетельствует следующее: • беспокойность пациента, информатора или врача умеренным снижением КФ (трудности при выполнении заданий, необходимость использования дополнительных способов их решения), • признаки умеренного когнитивного дефицита при объективной оценке на основе валидизированных оценочных шкал по сравнению с возрастной нормой, • когнитивный дефицит недостаточен для того, чтобы нарушить функциональную независимость пациента (инструментальная повседневная активность сохранена), хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности, что требует больших усилий, использования компенсаторных стратегий или приспособлений; в) отсутствие критериев деменции.
В. Деменция (большое нейрокогнитивное расстройство):	а) приобретенное снижение двух или более КФ относительно предыдущего уровня функционирования, о чем свидетельствует следующее: • беспокойность пациента, информатора или врача существенным снижением КФ, которое не может быть скорректировано использованием компенсаторных стратегий, • явный и значимый когнитивный дефицит при объективной оценке на основе валидизированных оценочных шкал по сравнению с возрастной нормой; б) когнитивный дефицит нарушает функциональную независимость пациента.
III. По характеру течения***	
А. Регрессирующие.	
Б. Стационарные.	
В. Прогрессирующие (обусловлены прогрессированием цереброваскулярного заболевания или влиянием дополнительных патогенетических факторов: нейродегенеративного, метаболического и др. — при сохранении ведущей роли сосудистой патологии).	

IV. По типу основного клинического синдрома

А. Монофункциональный тип (с указанием нарушенной КФ) (применимо для недементных вариантов).

Б. Полифункциональный тип (с указанием нарушенных КФ).

V. По способности оказывать воздействие на функции повседневной жизнедеятельности

А. Нет нарушений.

Б. С незначительным нарушением функций: больной справляется с работой полностью, однако определяются некоторые трудности в профессиональной и бытовой деятельности, выполнение которых требует дополнительных усилий со стороны больного. Самообслуживание полностью сохранено.

В. С умеренным нарушением функций. Легкое нарушение способности к решению текущих задач повседневной деятельности, способное сказаться на качестве их исполнения. Легкие трудности при взаимодействии в обществе. Снижение интереса к домашней и интеллектуальной работе, о котором сообщает не только пациент, но и его родственники. Самообслуживание полностью сохранено. Иногда требуется подсказка.

Г. Со значительным нарушением функций. Неспособность самостоятельно выполнять задачи повседневной деятельности, от сложных (при негрубых изменениях) до простых (при значительном снижении КФ). Значительные трудности в домашней и бытовой обстановке. Невозможность эффективного взаимодействия в обществе. Необходим определенный объем помощи при самообслуживании.

Примечания. *Крупноочаговые инфаркты и большое количество небольших субкортикальных инфарктов имеют установленную связь с ухудшением когнитивного функционирования и риском развития деменции [9, 19, 21–23]. Однако нет устойчивой корреляционной связи между общим объемом поврежденного мозгового вещества и степенью тяжести СКН, что определяется разной функциональной значимостью областей головного мозга, влиянием сопутствующей патологии, особенно альцгеймеровского типа [24], наличием и сохранностью церебрального и когнитивного резерва [25, 26]. Несмотря на это концепция мультиинфарктной деменции сохраняет свою актуальность. Наиболее частая причина развития СКН – патология малых сосудов головного мозга, классическими радиологическими маркерами которой являются лакунарные инфаркты в подкорковом белом и сером веществе, гиперинтенсивный сигнал от белого вещества перивентрикулярных и субкортикальных областей [27]. Большое значение имеет тот факт, что при сосудистой деменции выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах. С расширением диагностических возможностей современных томографов в качестве дополнительных маркеров патологии малых сосудов стали рассматривать расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена, микрокровоизлияния и атрофические изменения [20, 22, 28].

В основу концепции «стратегических» СКН легли многочисленные наблюдения развития выраженных нарушений при повреждениях, небольших по объему, но локализованных в функционально значимых областях [16, 23, 29]. Классические «стратегические» области включают таламус, угловую извилину и базальные ганглии, однако современные возможности оценки межнейронных субкортикально-кортикальных связей с помощью методов функциональной нейровизуализации позволяют расширить этот список [30].

Мы предлагаем выделять следующие клинико-анатомо-функциональные варианты стратегических СКН:

- **Височный, или «гиппокампальный», вариант** (выраженные мнестические нарушения по типу корсаковского синдрома, нарушения речи, ориентировки во времени и пространстве, гнозиса).
- **«Таламический» вариант** (мнестические нарушения; при этом страдает как вербальная, так и зрительная память преимущественно на текущие события, речевые нарушения проявляются обеднением речи, нарушением темпа речевой деятельности при сохранности моторного компонента – адинамическая афазия).
- **Подкорковый, или «базальный», вариант** (преобладают дизрегуляторные расстройства, отмечается нарушение плавности, беглости речи, расстройства зрительно-пространственной ориентировки, счета, динамическая апраксия).
- **Корковый» вариант** (в зависимости от локализации поражения проявляется соответствующей симптоматикой).

И крупные внутримозговые кровоизлияния, и множественные микрогеморрагии связаны с когнитивным снижением, которое может манифестировать как до, так и после геморрагического события. Лобарные кровоизлияния чаще связаны с церебральной амилоидной ангиопатией, в то время как глубинные микрокровоизлияния – с субкортикальной микроангиопатией [31–34]. Глобальное снижение мозговой перфузии вследствие транзиторной ишемии на фоне стенозов или окклюзии сонных артерий может привести к развитию когнитивного дефицита даже при отсутствии значимых макроскопических повреждений головного мозга [35]. Дополнительными факторами выступают острая или выраженная хроническая сердечная недостаточность, аритмия, выраженная гипотензия. Патоморфологически гипоперфузия может быть представлена инфарктами в зонах смежного кровоснабжения, кортикальным ламинарным некрозом, склерозом гиппокампа [36].

***Более 20 лет назад R. Petersen предложил концепцию «mild cognitive impairment (MCI)», которая была разработана первоначально для выявления пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера и в последующем уточнена и существенно дополнена. В русскоязычной версии MCI представлены категории УКН. Однако есть большая группа лиц, у которых субъективно или объективно можно наблюдать снижение когнитивных способностей, но при этом степень функциональных нарушений не позволяет применить критерии УКН. С целью верификации таких пациентов предложены различные термины и критерии их диагностики: «ранние умеренные когнитивные нарушения», «субъективные когнитивные нарушения», «субъективное когнитивное снижение», «легкие когнитивные нарушения». Основным препятствием для использования данных критериев в повседневной клинической практике является отсутствие возможности использовать доступные и простые нейропсихологические скрининговые шкалы, которые позволили бы объективизировать имеющиеся нарушения. Кроме того, нет возможности подтвердить или опровергнуть возможные органические или функциональные нарушения, лежащие в основе развития снижения КФ. На основе критического анализа предложенных определений стадии КН, предшествующих УКН, с учетом собственного опыта, можно предложить в повседневной практической деятельности для выделения лиц с такими малозаметными субклиническими проявлениями использовать термин «начальные признаки когнитивных нарушений», дополнив ранее предложенные критерии диагностики [37]. В таком случае, в частности при СКН, данная категория будет коррелировать со стадией начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга.

***СКН могут носить обратимый характер, около 20% случаев постинсультных КН в ранние сроки после острого события частично регрессируют, но редко достигают исходного состояния. Данный прогноз более ожидаем при недементных вариантах СКН. Регресс и сохранение стационарного состояния СКН могут быть достигнуты адекватной коррекцией факторов риска их развития и прогрессирования, сопутствующей соматической патологии, эффективной реабилитацией. Тем не менее подавляющее число СКН носят прогрессирующий характер, что обусловлено во многом практически облигатным присоединением к течению сосудистой патологии нейродегенеративного процесса.

По сути именно нейродегенеративный компонент может оказать определяющее влияние на прогноз заболевания, поэтому с практической точки зрения важным представляется своевременное выявление изменений клинического течения сосудистого процесса и применение препаратов, показавших свою эффективность как при сосудистом, так и при нейродегенеративном процессе. Среди медикаментозных средств, обладающих доказанной эффективностью, выделяется мемантин в связи с хорошим профилем безопасности, что имеет большое значение при длительном ведении пациентов с СКН, имеющих, как правило, «букет» коморбидной патологии. Мемантин — препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но он может использоваться и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии в случае непереносимости или неэффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы [1].

Заключение

Предложенные для обсуждения критерии диагностики и классификация СКН, безусловно, в перспективе будут дополняться и уточняться по мере получения новых данных об этиологии и патогенезе нарушений КФ при цереброваскулярной патологии. Применение предложенных критериев и классификационных признаков в настоящее время может повысить качество дифференциальной диагностики КН различной этиологии, формировать общий подход к выделению этиопатогенетических вариантов СКН. Это, в свою очередь, может способствовать более дифференцированному подходу к оптимизации алгоритма основных лечебных мероприятий, а в перспективе — созданию рекомендаций по лечению конкретных вариантов СКН в зависимости от их этиологии и патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: СпецЛит; 2022. 229 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYU. *Narusheniye kognitivnykh funktsiy pri tserebrovaskulyarnoy patologii* [Impairment of cognitive functions in cerebrovascular pathology]. St. Petersburg: SpecLit; 2022. 229 p. (In Russ.)].
- Дамулин ИВ. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(1):70-5. [Damulin IV. Cognitive disorders in cerebrovascular pathology. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(1):70-5 (In Russ.)].
- Wu YT, Fratiglioni L, Matthews F, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15(1):116-24. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7. Epub 2015 Aug 21.
- Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*. 2002;(63):91-109. doi: 10.1007/978-3-7091-6137-1_6
- Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003 May;51(5 Suppl Dementia):S296-304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x
- Gorelick P, Scuteri A, Black S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Jessen F, Amariglio R, van Bostel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
- Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(4):11-8. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18 [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):11-8. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18 (In Russ.)].
- Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin AYU, Lobzin VYU, Vorobyov SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachev* [Cognitive impairment: a guide for physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers; 1993. P. 103-13.
- Roman G, Tatemichi T, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):82-7. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):447-51. doi: 10.1212/wnl.54.2.447
- Roman G, Sachdev P, Royall D, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1-2):81-7. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.016
- Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, et al; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889. Epub 2018 Apr 11.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen R, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2220-41. doi: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47. Epub 2006 Aug 17.
- Sachdev P, Brodaty H, Valenzuela M, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):912-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b
- Skrobot O, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017 Jun;13(6):624-33. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007. Epub 2016 Dec 10.
- Wardlaw J, Smith E, Biessels G, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *STandards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1)*. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

21. Schneider J, Wilson JR, Cochran E, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1082-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000055863.87435.b2
22. Sonnen J, Larson E, Crane P, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):406-13. doi: 10.1002/ana.21208
23. Gorelick PB, Nyenhuis D. Stroke and cognitive decline. *JAMA*. 2015 Jul 7;314(1):29-30. doi: 10.1001/jama.2015.7149
24. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. *Медицинский совет*. 2019;(9):8-13. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13
[Parfenov VA. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):8-13. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-8-13 (In Russ.)].
25. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007 Dec 11;69(24):2197-204. doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24. Epub 2007 Jun 13.
26. Vemuri P, Lesnick T, Przybelski S, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):761-71. doi: 10.1093/brain/awu393. Epub 2015 Jan 15.
27. McAleese K, Alafuzoff I, Charidimou A, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Medicine*. 2016 Aug 26;14(1):129. doi: 10.1186/s12916-016-0676-5
28. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
29. 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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
30. Tatemichi T, Desmond D, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 1995 Mar;45(3A):371-85.
31. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
[Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 (In Russ.)].
32. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25
[Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYU, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25 (In Russ.)].
33. Benedictus M, Hochart A, Rossi C, et al. Prognostic factors for cognitive decline after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2773-8. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.010200. Epub 2015 Aug 13.
34. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):820-9. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7. Epub 2016 Apr 28.
35. Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology*. 2013 Jun 4;80(23):2145-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d71a. Epub 2013 Apr 26.
36. Jellinger K. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013 Apr 10;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017. eCollection 2013.
37. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клиническая геронтология*. 2005;11(9):38-9.
[Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Mild and moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2022/11.10.2022/28.10.2022

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.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии

Краснов В.С.¹, Бахтиярова К.З.², Евдошенко Е.П.³, Коробко Д.С.^{4,5}, Симанов Т.О.⁶,

Тотолян Н.А.¹, Хачанова Н.В.^{7,8}, Шумилина М.В.^{1,3}, Давыдовская М.В.^{7,9}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург; ⁴Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁶ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁸Межкрупное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», Москва; ⁹ГБУЗ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ³Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3; ⁴Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁶Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁷Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸Россия, 127015, Москва, Писцовая ул., 10; ⁹Россия, 143403, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, 4

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа воспалительных заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения, с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В настоящее время существует ряд нерешенных вопросов, которые затрудняют оказание медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ. Целью данной публикации является представление результатов работы совета российских экспертов, проведенного в сентябре 2022 г. Консенсусным советом экспертов приняты основные определения и термины при ЗСОНМ, предложен алгоритм терапии для пациентов с ЗСОНМ с антителами класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови для предупреждения обострений. Экспертами сформулированы профили пациентов с ЗСОНМ, которым может быть рекомендован экулизумаб, и предложен план управления рисками на фоне этой терапии. Эксперты также определили задачи, выполнение которых необходимо для улучшения оказания медицинской помощи данным пациентам, — это создание единого электронного регистра пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации и разработка и утверждение клинических рекомендаций.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; терминология; лечение; экулизумаб.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):139–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148

Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy

Krasnov V.S.¹, Bakhtiyarova K.Z.², Evdoshenko E.P.³, Korobko D.S.^{4,5}, Simanov T.O.⁶,

Totolyan N.A.¹, Khachanova N.V.^{7,8}, Shumilina M.V.^{1,3}, Davydovskaya M.V.^{7,9}

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, St. Petersburg; ⁴Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Research Center of Neurology, Moscow; ⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁸Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No 24, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁹Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk
¹6–8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russia; ²3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ³3, Dynamo Pr., St. Petersburg 197110, Russia; ⁴130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁵52, Krasny Pr., Novosibirsk 630091, Russia; ⁶80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ⁷1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁸10, Pisticovaya St., Moscow 127015, Russia; ⁹4, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of inflammatory diseases of the central nervous system characterized by episodes of immune-mediated astrocytopathy, inflammatory demyelination and axonal damage, predominantly affecting the optic nerves and spinal cord. Currently, there are several unresolved issues that make it difficult to provide medical care to patients with NMOSD. The objective of this publication is to present the results of the work of the Russian experts panel, held in September 2022. The consensus council of experts adopted the main definitions and terms for NMOSD, proposed a therapeutic algorithm to prevent exacerbations in patients with NMOSD with serum IgG antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG).

The experts formulated profiles of patients with NMOSD to whom eculizumab may be recommended, and proposed a risk management plan during the treatment with this drug. The experts worked out the next steps, which are necessary for the improvement of medical care for these patients: development of unified electronic register of patients with NMOSD in the Russian Federation, development and approval of clinical guidelines.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; terminology; treatment; eculizumab.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139–148. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148

Оптиконевромиелит (ОНМ), известный также как болезнь Девика, — тяжелое идиопатическое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [1]. Термин «заболевания спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) был введен, чтобы расширить определение ОНМ, и включает в себя более широкий спектр клинических проявлений, в том числе и ОНМ [1, 2]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями диагностики ЗСОНМ 2015 г. [1]. Неврологическая инвалидизация при ЗСОНМ формируется в результате повторных обострений, которые могут быть и жизнеугрожающими [3]. Прогнозируемое число пациентов в России может составлять от 660 до 6179 [4]. Специфичным лабораторным маркером ЗСОНМ являются антитела класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови. При этом в соответствии с их наличием или отсутствием выделяют два варианта: 1) ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG); 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом по AQP4-IgG [1]. Патогенез ЗСОНМ с AQP4-IgG достаточно изучен, в то время как группа ЗСОНМ без AQP4-IgG является гетерогенной по патогенезу, и у части пациентов в сыворотке крови выявляются антитела класса IgG к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) [5, 6]. В 2018 г. уже предложены термин «MOG-IgG ассоциированное заболевание» и критерии его диагностики [7]. В настоящее время группу пациентов, соответствующих критериям диагностики ЗСОНМ без AQP4-IgG и имеющих MOG-IgG, рассматривают как больных, которых следовало бы относить в отдельную нозологическую форму [8], но пересмотра консенсусных критериев 2015 г. не было. Есть указания, что данная группа пациентов требует особого терапевтического подхода [8]. В научной литературе присутствуют разночтения в том, как определять ЗСОНМ: как одно заболевание [6] или как группу заболеваний [9]. В отечественных публикациях после 2015 г. для обозначения одной и той же группы пациентов с ЗСОНМ использовались разные термины: «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» [10], «оптиконевромиелит (синдром Девика)» [11], «расстройства из спектра оптиконевромиелита» [12], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [13–15], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [16]. В реальной клинической практике актуальным

является вопрос точного определения ЗСОНМ и кодирования заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Обсуждаются типы течения ЗСОНМ [1], нет критериев определения его активности. Актуальными вопросами остаются определение пациентов с высокой активностью заболевания («высокоактивный ЗСОНМ») [17, 18], определение обострения ЗСОНМ и его тяжести, а также создание алгоритма терапии ЗСОНМ, направленной на предупреждение развития обострений, особенно с учетом того, что в настоящее время в России для лечения ЗСОНМ могут использоваться как препараты, применяемые «вне инструкции» по медицинскому применению, так и зарегистрированные по показанию «ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4» лекарственные средства: МНН экулизумаб (Элизария®¹) и МНН сатрализумаб (Энспринг®²). Требуют уточнения определение резистентности (отсутствия ответа) к проводимой терапии и показаний для переключения на другой препарат. Актуален вопрос написания клинических рекомендаций [16]. Таким образом, существует ряд нерешенных проблем, которые затрудняют оказание медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ. Настоящая публикация является результатом работы авторов, являющихся специалистами в области ЗСОНМ, имеющих большой опыт ведения этой категории пациентов и публикации в журналах по вопросам диагностики и лечения ЗСОНМ [13–16, 19–22], принимавших участие в клинических исследованиях препаратов у пациентов с ЗСОНМ [23–25], а также имеющих опыт лечения этих пациентов в рамках программ раннего доступа [26]. Статья представляет собой консенсус среди экспертов: 1) по терминологии, рекомендуемой для формирования единого подхода в вопросах диагностики и ведения пациентов с ЗСОНМ; 2) по профилям пациентов, которым может быть рекомендован экулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG; 3) по возможному алгоритму терапии, направленной на предупреждение обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® ЛП-№ (000140)-(ПГ-РУ) от 16.05.2022, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энспринг® ЛП-007335-300821, доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Методы

Участниками Консensusного совета экспертов (КСЭ):

1) проведены анализ и обсуждение научных публикаций по вопросам терминологии, диагностики и лечения ЗСОНМ, сформировано согласие по рекомендуемым терминам, а также по алгоритму терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG;

2) по вопросу определения «высокой активности ЗСОНМ» и профилям пациентов, которым может быть рекомендован экулизумаб, с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey был оценен уровень согласия в процентах (каждый эксперт выбирал ответ на предлагаемый тезис: «согласен» или «не согласен»). Консensus считался достигнутым, если $\geq 75\%$ респондентов дали одинаковые ответы.

Определение ЗСОНМ, его варианты и типы течения

ЗСОНМ, которые включают в себя ОНМ, прежде известный как болезнь Девика, — это группа воспалительных заболеваний ЦНС, характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения, с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [9]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями ЗСОНМ 2015 г. [1]. Встречающиеся в отечественной литературе формулировки, такие как «оптиконевромиелит-ассоциированное расстройство», «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» [10], «расстройства из спектра оптиконевромиелита» [12], «заболевания спектра оптиконевромиелита» [13–15], следует рассматривать как синонимы при указании на соответствие критериям диагностики ЗСОНМ 2015 г. Термин «заболевание спектра оптиконевромиелита» в формулировке ЗСОНМ применимо, когда речь идет о формулировании диагноза у конкретного пациента.

Общепринятой классификации ЗСОНМ в настоящий момент нет, кроме того, что в зависимости от наличия или отсутствия антител к AQP4-IgG в сыворотке следует различать: 1) ЗСОНМ с AQP4-IgG и 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом по AQP4-IgG.

Консensusным решением в зависимости от *типа течения* предложено выделять:

1) дебют ЗСОНМ с единственным клиническим эпизодом (первый клинический эпизод ЗСОНМ) (с указанием даты в формате ДД/ММ/ГГГГ);

2) ЗСОНМ рецидивирующее (с повторными обострениями, два и более обострений);

3) ЗСОНМ монофазное (отсутствие обострений ЗСОНМ в течение как минимум 5 лет после первого клинического эпизода у пациентов без AQP4-IgG или с неизвестным статусом по AQP4-IgG). В связи с тем что у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG неопределенно длительное время сохраняется повышенный риск повторного обострения [1], термин «ЗСОНМ монофазное» не применим к данной группе больных. Для пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG рекомендуется применять код по МКБ-10 G36.0 «Оптиконевромиелит [болезнь Девика]», а для пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG и с неизвестным статусом по AQP4-IgG КСЭ рекомендуется использовать код G36.8 «Другая уточненная форма острой диссеминированной демиелинизации».

Критерии диагностики ЗСОНМ 2015 г. в настоящее время еще не пересмотрены. КСЭ считает, что, несмотря на

опубликованные критерии MOG-IgG-ассоциированного заболевания [7], пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG или с неизвестным статусом по AQP4-IgG с достоверным диагнозом по критериям Вингерчука 2015 г., у которых выявлены в сыворотке крови MOG-IgG, по-прежнему следует рассматривать как больных с ЗСОНМ. При этом следует указывать положительный статус по MOG-IgG, например: ЗСОНМ без AQP4-IgG (статус по MOG-IgG «+»).

Активность ЗСОНМ

В научной литературе общепринятого определения активности ЗСОНМ нет, однако при обсуждении необходимости ранней иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для подавления активности заболевания авторы имеют в виду предотвращение обострений [27]. КСЭ определил, что под активностью ЗСОНМ следует понимать клиническую характеристику заболевания у пациентов в виде наличия за период наблюдения или анамнестически одного или более обострений. При отсутствии признаков активности (за определенный период наблюдения) у пациентов с ЗСОНМ и AQP4-IgG не следует отменять терапию, так как у этой категории пациентов неопределенно длительное время сохраняются риски повторных обострений. Степень этих рисков и факторы, на них влияющие, еще недостаточно изучены [1, 3, 28]. Отмена ИСТ после 5 лет ремиссии у этой категории больных, по данным одной из публикаций, приводила к развитию обострений у 82% пациентов при медиане наблюдения 6 мес [29]. Таким образом, пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG следует рассматривать как имеющих повышенный риск обострения даже спустя длительный период терапии, и они должны продолжать лечение, несмотря на отсутствие обострений.

КСЭ при назначении терапии, предупреждающей развитие обострений ЗСОНМ (превентивной терапии), особенно для наивных пациентов (не получающих терапию для предотвращения обострений), рекомендует определять наличие или отсутствие высокой активности заболевания, т. е. различать ЗСОНМ с высокой активностью и ЗСОНМ без высокой активности. Данная рекомендация согласуется с консensusом Немецкого неврологического общества 2021 г. (Рекомендация E17) [17]. Общепринятого определения высокой активности ЗСОНМ нет. Известно, что количество и тяжесть обострений в первые два года заболевания предсказывают итоговую инвалидизацию на ближайшие 5–10 лет [27]. Более выраженная частота обострений в первые два года заболевания ассоциируется как с большим риском их в последующем [30], так и с более высокой смертностью у пациентов с ЗСОНМ [31].

В публикациях приводятся различные определения ЗСОНМ с высокой активностью (высокоактивного ЗСОНМ): 1) два и более инвалидизирующих заболевания за последний год [18]; 2) два и более обострений за последние 12 мес [32]; 3) по меньшей мере два обострения за последние 12 мес или три обострения за последние 24 мес с по меньшей мере одним обострением за последние 12 мес [33]. Другие авторы под высокоактивным ЗСОНМ понимали сохранение обострений заболевания, несмотря на проводимую терапию [34].

После обсуждения и голосования с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey в ходе КСЭ было принято определение «высокой активности ЗСОНМ»:

«Высокая активность ЗСОНМ — клиническая характеристика заболевания у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений, в виде наличия двух обострений за последний год или трех обострений за последние 2 года (из них одно — за последний год) независимо от их тяжести и/или одного тяжелого обострения» (*согласие — 100%, 9 голосов*).

Продолжающиеся обострения ЗСОНМ, несмотря на проводимую терапию препаратами, предупреждающими обострения (ППО), следует рассматривать как сохранение активности заболевания, требующее установления резистентности к терапии. В связи с отсутствием общепринятого определения КСЭ определяет ее следующим образом: «Резистентность к терапии ППО — клиническая характеристика, определяемая как развитие обострения заболевания за период наблюдения на фоне проводимой терапии, на основании которой необходимо принять решение о замене на другой препарат, предупреждающий обострения, с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата».

Целесообразным является введение понятия субоптимального ответа на терапию, но данный вопрос требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Обострение ЗСОНМ

Под обострением ЗСОНМ следует понимать появление новых симптомов или усиление имевшихся ранее, продолжающееся 24 ч и более и развивающееся более чем через 30 дней после предшествующего обострения. Симптомы не могут быть объяснены другими причинами (например, лихорадкой или активной инфекцией) и должны быть подтверждены объективно по результатам неврологического осмотра [3, 35, 36]. Появлению новых симптомов или усилению имевшихся ранее должно предшествовать как минимум 30 дней стабилизации состояния [23, 37, 38], однако определение стабилизации и критерии, позволяющие оценивать ее при ЗСОНМ, в научной литературе отсутствуют. Симптомы поражения зоны *area postrema* оцениваются как обострение в случае их длительности 48 ч и более, но могут быть расценены как обострение и при меньшей длительности, если сопровождаются новыми изменениями в соответствующей области по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3, 39]. Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [40] и Шкала оптикоспинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [3, 41]. Предложены критерии диагностики синдрома *area postrema* у пациентов с ЗСОНМ и AQP4-IgG [39]. КСЭ рекомендует при подозрении на обострение ЗСОНМ осмотреть пациента не позднее 48–72 ч от момента его развития. Термины «обострение ЗСОНМ» и «атака ЗСОНМ» являются синонимами.

Актуальным вопросом является оценка тяжести обострений при ЗСОНМ. С практической точки зрения важна стратификация обострений с выделением тяжелых и нетяжелых атак [22]. Общепринятого определения для тяжелых обострений нет [3, 41–43]. Тяжесть обострения можно оценивать с использованием шкалы OSIS [3, 41], которая применялась с этой целью в исследованиях экулизумаба у паци-

ентов с ЗСОНМ [23]. В соответствии со шкалой OSIS проводится оценка нарастания зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем с присвоением обострению категории «малого» или «большого» [41]. Увеличение показателя EDSS по меньшей мере на 2,0 балла от исходного уровня у пациентов с ЗСОНМ при появлении новых остро развившихся жалоб (симптомов) также предлагается использовать как критерий тяжелой атаки ЗСОНМ [42]. Предложена шкала оценки тяжести синдрома *area postrema* [39]. С учетом всех имеющихся в научной литературе данных, в настоящее время для практического применения может быть использован критерий увеличения показателя EDSS на 2,0 балла и более, однако вопрос оценки тяжести обострения требует дальнейшего изучения [22]. КСЭ считает, что для окончательной оценки тяжести обострения следует проводить динамическую оценку неврологического статуса и использовать показатели, которые были получены в период максимальной выраженности неврологического дефицита.

Общие сведения о лечении ЗСОНМ

Терапия ЗСОНМ включает: 1) терапию обострений; 2) терапию ППО; 3) симптоматическое лечение.

Лечение обострения ЗСОНМ следует начинать непосредственно после его диагностики/подтверждения [27]. В качестве первой линии терапии обострений рекомендуется пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней с последующим приемом преднизолона перорально и постепенным снижением дозы [3, 5, 27, 44], длительность приема которого носит индивидуальный характер и зависит от тяжести обострения, коморбидности пациента, переносимости глюкокортикоидов (ГК) и времени начала ИСТ [27]. Возможно проведение до семи внутривенных инфузий метилпреднизолона [42] в течение одного курса терапии. Плазмообмен относится к терапии второй линии и используется при резистентных к ГК обострениях или, реже, в качестве терапии первой линии при наличии указаний на ГК-резистентность при атаках ЗСОНМ в анамнезе. Оптимальным сроком для начала плазмообмена являются первые 5 дней от начала обострения, но не позднее 20 дней [27]. Сроки позднее 20 дней от начала обострения ассоциируются со значимым падением эффективности плазмообмена. Иммуносорбция рассматривается как не менее эффективная альтернатива плазмообмену [35].

Лечение для предупреждения развития обострений также должно начинаться максимально рано. В проспективном исследовании продемонстрировано, что у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, не получавших ИСТ, риск обострения в ближайшие 5 лет составляет 94% [45]. Основной целью терапии является отсутствие обострений [5, 46], так как каждое последующее обострение ЗСОНМ может приводить к увеличению инвалидизации и носить жизнеугрожающий характер [47]. До последнего времени превентивная терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. «off-label»), такие как ритуксимаб (РТМ) [48, 49], азатиоприн (АЗА) [50, 51], микофенолата мофетил (ММФ) [52], тоцилизумаб (ТЦЗ) [34]. При назначении руководствовались рекомендациями рабочих групп и экспертов [5, 44, 53, 54]. Крупных многоцентровых рандомизированных

исследований, которые обеспечили бы высокий уровень доказательной базы для этих препаратов, не проводилось. В настоящее время опубликованы данные крупных многоцентровых рандомизированных исследований, по результатам которых в 2019–2020 гг. в мире для лечения пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG зарегистрированы и одобрены препараты, предупреждающие развитие обострений ЗСОНМ: экулизумаб [23], сатрализумаб [37, 38], инебилизумаб [25]. В России по вышеуказанному показанию имеют регистрацию экулизумаб (Элизария®) и сатрализумаб (Энспринг®).

Экулизумаб и рекомендации по профилям пациентов для его применения

Экулизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В итоге прерывается патогенетический каскад повреждения астроцитов при ЗСОНМ [23]. Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования PREVENT (NCT 01892345), проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим ОНМ [23], а также в рамках открытого исследования, являющегося продолжением исследования PREVENT (NCT 02003144) [55]. В исследовании PREVENT экулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG (включено 143 пациента) продемонстрировал снижение риска развития обострения на 94% по сравнению с плацебо. Количество пациентов, которые не имели обострений на 48-й неделе, составило 97,9%, на 96-й неделе – 96,4%, на 144-й неделе – те же 96,4%. Соответствующие показатели в группе плацебо составили 63,2; 51,9 и 45,4%. Среди 96 пациентов в группе экулизумаба обострения отмечались только у трех пациентов, получавших базисную ИСТ (двое – терапию АЗА, один – ММФ). В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии, без сопутствующей ИСТ, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения в 100% случаев. Следует отметить, что в исследование включались пациенты с ЗСОНМ и AQP4-IgG с признаками высокой активности заболевания [33], т. е. имевшие два обострения за последний год или три обострения за последние 2 года (из них одно – за последний год).

В мае 2022 г. Минздрав России одобрил применение препарата Элизария® (экулизумаб) для лечения взрослых пациентов с ОНМ-ассоциированными расстройствами с наличием антител к AQP4 и рецидивирующим течением заболевания. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, режим дозирования для взрослых пациентов (18 лет и старше) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно в течение 25–45 мин (35±10 мин) 1 раз в неделю в течение первых 4 нед (первые четыре инфузии). Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® внутривенно капельно в течение 25–45 мин

(35±10 мин) на 5-й неделе (с пятой инфузии) с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 дней ± 2 дня.

КСЭ проанализированы и обсуждены публикации, посвященные экулизумабу [23, 24, 55, 56], сравнению его с другими зарегистрированными лекарственными средствами для терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG [47, 57], предлагаемые рекомендации по его применению при ЗСОНМ [17, 18, 47], инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, который показан для лечения взрослых пациентов с ОНМ-ассоциированными расстройствами с наличием антител к AQP4 и рецидивирующим течением заболевания. В результате голосования с помощью электронной системы SurveyMonkey согласованы профили пациентов с ЗСОНМ, которым может быть рекомендован экулизумаб:

1. У пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше с высокой активностью заболевания экулизумаб может рассматриваться как препарат выбора в виде монотерапии (независимо от предшествующего лечения) («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
2. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, которые не отвечают на терапию одним из препаратов: АЗА, ММФ или РТМ, – может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
3. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, которые не отвечают на терапию ТЦЗ или сатрализумабом, может быть рекомендована терапия экулизумабом (с учетом другого механизма действия) («согласен» – 100%, 9 голосов).
4. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с плохой переносимостью терапии РТМ, АЗА, ММФ или при развитии нежелательных явлений, связанных с лечением этими препаратами, может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).
5. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с плохой переносимостью терапии ТЦЗ или сатрализумабом или при развитии нежелательных явлений, связанных с терапией этими препаратами, может быть рекомендована терапия экулизумабом (с учетом другого механизма действия) («согласен» – 100%, 9 голосов).
6. Пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG 18 лет и старше, с сопутствующей миастенией гравис, может быть рекомендована терапия экулизумабом («согласен» – 89%, 8 голосов; «не согласен» – 11%, 1 голос).

План управления рисками при терапии экулизумабом

КСЭ обсужден и согласован план управления рисками для препарата экулизумаб:

А. Обследования перед назначением терапии:

1. Клиническое обследование пациента, включающее исключение признаков активной инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*, поиск и санацию очагов хронической инфекции (туберкулез, ВИЧ, гепатит и пр.).
2. При клинической целесообразности: осмотр окулистом, терапевтом, гинекологом или другим специалистом.

3. Неврологическое обследование пациента: неврологический статус, оценка по шкале EDSS, оценка по шкале OSIS.

4. Лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, мочевины, креатинин), тест на беременность, общий анализ мочи, кровь на ВИЧ, гепатит В, С, RW, рентгенограмма грудной клетки и диаскин-тест, МРТ шейного и/или грудного отдела спинного мозга с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии), МРТ головного мозга с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии), МРТ зрительных нервов с контрастом (в связи с последним обострением — до начала терапии). Объем МРТ-обследований должен быть достаточен для постановки диагноза и исключения альтернативного заболевания.

5. Вакцинация против менингококковой инфекции: не позднее чем за 14 дней до начала терапии экулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка В, она может вводиться одновременно с вакциной против серогрупп А, С, W135, Y [58]. До начала терапии необходимо выполнить вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в кабинете вакцинаций по направлению лечащего врача с обоснованием их необходимости. Все пациенты должны быть ревакцинированы согласно существующим в Российской Федерации стандартам. Если терапию экулизумабом необходимо начать быстрее и нет возможности соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибиотиков в течение 14 дней со дня старта терапии экулизумабом. Взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г/сут перорально, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день перорально, рифампицин 450 мг/сут перорально [58].

6. До начала лечения экулизумабом проводится беседа с пациентом с разъяснением симптомов менингококковой инфекции и выдается памятка с информацией для пациента, получающего лечение экулизумабом.

Б. Мониторирование на фоне терапии экулизумабом:

1. Инфузии следует проводить в условиях дневного стационара. Перед проведением инфузии рекомендуется осуществлять физикальный осмотр, измерение артериального давления, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и температуры тела.

2. Раствор препарата Элизария® вводят в виде внутривенной инфузии в течение 20–45 мин (непрерывное введение). Общее время инфузии не должно превышать 2 ч. После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 ч.

3. Во время введения препарата, как и при введении других белковых препаратов, есть вероятность развития инфузионных реакций гиперчувствительности. При выявлении нежелательного явления на фоне инфузии скорость введения может быть уменьшена, вплоть до полной остановки.

4. Несмотря на проведение вакцинации, следует контролировать наличие симптомов менингококковой инфек-

ции [головная боль, лихорадка, ригидность мышц затылка (менингеальные симптомы), свето- и звукобоязнь, геморрагическая сыпь].

5. На фоне терапии экулизумабом рекомендуется наблюдение невролога 1 раз в 6 мес или при клинической необходимости.

6. Рекомендуется проводить клинический анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи 1 раз в 6 мес, начиная с 5-й недели.

7. Частота рентгенологического обследования легких — 2 раза в год.

8. Необходимо соблюдение контрацепции на протяжении всего периода терапии и 5 мес после ее завершения. Препарат Элизария® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание на фоне терапии противопоказано.

Консенсусный алгоритм терапии для предупреждения развития обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG

КСЭ после анализа опубликованных консенсусных рекомендаций [17, 18, 27], рекомендаций отдельных рабочих групп [5, 44, 53, 54], изучения результатов, критериев включения/невключения крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований зарегистрированных в России лекарственных средств для лечения пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [23, 37, 38, 47], данных метаанализов [49, 52, 57], ряда сравнительных и не сравнительных исследований с более низким уровнем доказательности [34, 50, 51], обзоров и рекомендаций по применению отдельных препаратов у больных с ЗСОНМ [48], а также инструкций по медицинскому применению лекарственных средств экулизумаба (Элизария®) и сатрализумаба (Энспринг®) предложен алгоритм терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG (см. рисунок).

В основу формирования алгоритма терапии были положены следующие тезисы:

1. Начинать лечение ЗСОНМ необходимо максимально рано.

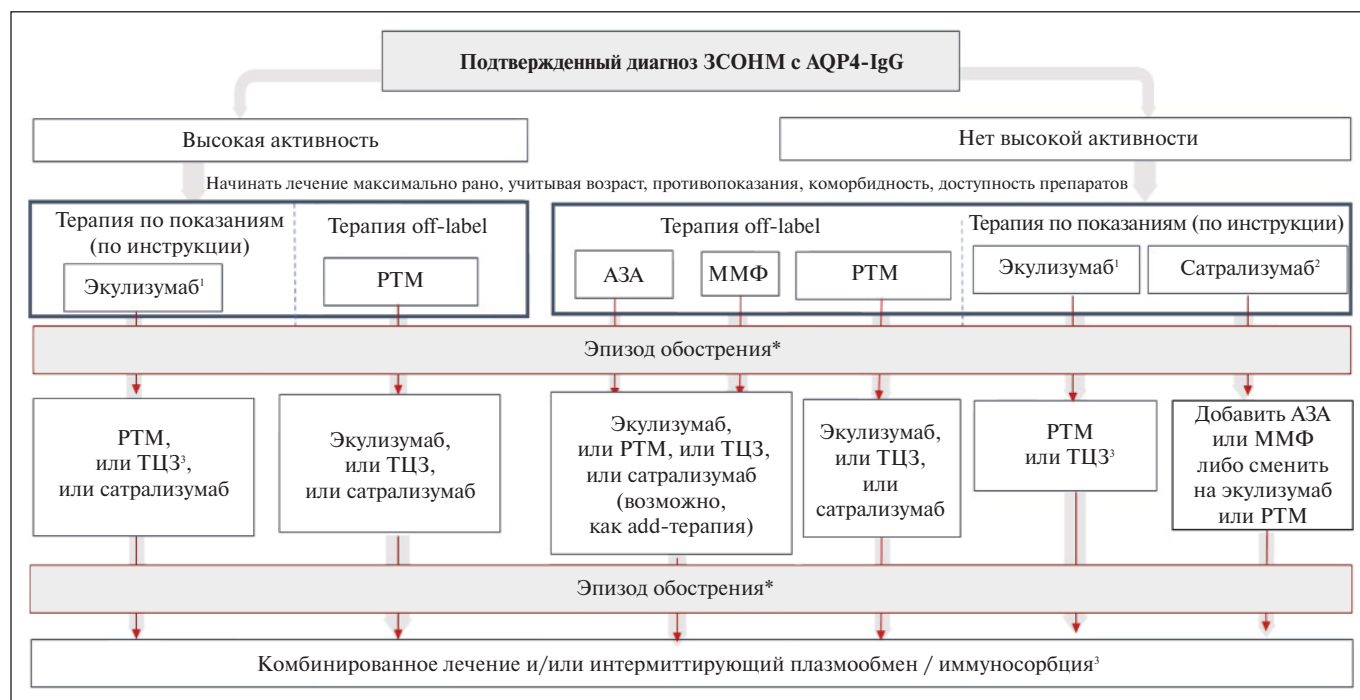
2. При первоначальном назначении терапии следует определить, является ли заболевание высокоактивным у данного пациента.

3. При первичном назначении, а также при смене терапии следует учитывать возраст пациента, наличие противопоказаний, коморбидность, переносимость предшествующей терапии.

4. Смена терапии рекомендуется при развитии обострения на фоне лечения и при подтверждении резистентности к ней; в качестве «мостика» перехода к другому препарату возможно использование подерживающих доз преднизолона.

5. Не следует менять терапию, если на ее фоне отсутствуют признаки активности и нет ее непереносимости, даже если используются препараты «вне инструкции» [17, 27, 47].

6. Экулизумаб является препаратом выбора из зарегистрированных в России лекарственных средств у пациентов с высокой активностью ЗСОНМ и AQP4-IgG, назначение экулизумаба возможно с момента развития второго обострения, результаты метаанализа предполагают боль-



Алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG.

*Смена терапии должна учитывать противопоказания, коморбидность, доступность препаратов. Малые дозы преднизолона могут быть использованы как «мостик» при смене терапии. ¹Начиная со второго эпизода обострения. ²В исследовании Sakura Star (монотерапия сатрализумабом) пациенты имели по меньшей мере одно обострение за последний год, в исследовании SAKuraSky (на фоне ИСТ) — по меньшей мере два обострения за 2 года (одно из них — за последний год).

³https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf

Algorithm for prescribing therapy to prevent exacerbations in patients with NMOSD with AQP4-IgG.

*When the therapy is changed, contraindications, comorbidity, availability of drugs should be considered. Small doses of prednisolone can be used as a "bridge" when changing therapy. ¹Starting from the second episode of exacerbation. ²In the Sakura Star study (satralizumab monotherapy), patients had at least one exacerbation during the last year, in the SAKuraSky (on the background of immunosuppressants), at least two exacerbations during 2 years (one of them during the last year).

³https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf

шую эффективность экулизумаба по сравнению с сатрализумабом [57]. Экулизумаб может назначаться пациентам с ЗСОНМ и AQP4-IgG как в качестве монотерапии, так и на фоне ИСТ [23].

7. Сатрализумаб может назначаться после первого клинического эпизода ЗСОНМ с AQP4-IgG и применяться в виде монотерапии или в дополнение к терапии ИСТ с учетом результатов проведенных клинических исследований [37, 38]

8. PTM остается эффективной и безопасной альтернативой ТЦЗ, экулизумабу и сатрализумабу [59] и более эффективен, чем терапия AZA и ММФ [27].

9. Смена терапии при резистентности к ней может основываться в ряде случаев на принципиально ином механизме действия назначаемого препарата [17, 27].

Предложенный алгоритм носит рекомендательный характер, не является облигатным. Итоговое решение при назначении терапии принимает лечащий врач при анализе соотношения польза/риск, с учетом особенностей клинической ситуации и возможности соблюдения важного принципа «непрерывности лечения» пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG.

Заключение

Учитывая рассмотренные выше вопросы, КСЭ считает:

1. Терминология и алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, представленный экспертами, имеющими большой опыт ведения пациентов с ЗСОНМ, позволит стандартизировать подходы к диагностике и терапии пациентов с этим спектром заболеваний.

2. Экулизумаб — высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Определение профилей больных, которым может быть рекомендована терапия экулизумабом, является важным для реализации индивидуализированного подхода при выборе оптимального лечения пациента.

3. Для совершенствования медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ необходимо создание единого электронного регистра пациентов с ЗСОНМ в Российской Федерации.

4. Необходимы разработка и утверждение клинических рекомендаций, регламентирующих единые подходы к диагностике, маршрутизации и терапии пациентов в Российской Федерации, направленной как на предупреждение обострений ЗСОНМ, так и на лечение во время их развития.

- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
- Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 15;348:577387. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387
- Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of disease range of neuromyelitis optica (Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problem zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
- Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2330-4. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
- Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1814
- Marignier R, Hachemi Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762-72. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders – An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001
- Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
- Виноградова ЕС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Оптиконевромиелит (синдром Девика) – редкий вариант поражения нервной системы при системной красной волчанке. *Русский медицинский журнал*. 2018;12(2):103-6. [Vinogradova ES, Novikov PI, Moiseev SV. Neuromyelitis optica (Devik's syndrome) is a rare variant of the nervous system impairment in systemic lupus erythematosus. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;12(2):103-6 (In Russ.)].
- 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, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):60-4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- 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, Vasil'ev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
- Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
- Краснов ВС, Макшаков ГС, Калинин ИВ и др. Коморбидность заболевания спектра оптиконевромиелита и системной красной волчанки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 [Krasnov VS, Makshakov GS, Kalinin IV, et al. Comorbidity of neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 (In Russ.)].
- Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Brylev LV, et al. Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 (In Russ.)].
- Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available from: www.dgn.org/leitlinien
- Shosha E, Aljarallah SA, Fugham NA, et al. Saudi consensus recommendations on the management of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Oct;66:104062. doi: 10.1016/j.msard.2022.104062
- Давыдовская МВ, Хачанова НВ, Клабукова ДЛ. Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):69-75. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75 [Davydovskaya MV, Khachanova NV, Klabukova DL. Practical aspects of the differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5):69-75. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75 (In Russ.)].
- Давыдовская МВ. Заболевания спектра оптиконевромиелита: важность дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом и ее трудности. *Лечащий врач*. 2021;(5):62-3. doi: 10.51793/OS.2021.95.91.013

- [Davydovskaya MV. Neuromyelitis optica spectrum disorder: importance and difficulties of differential diagnosis with multiple sclerosis. *Lechaschiy vrach*. 2021;(5):62-3. doi: 10.51793/OS.2021.95.91.013 (In Russ.)].
21. Симанив ТО, Кочергин ИА, Захарова МН и др. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний спектра оптико-невромиелимита в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):96-103. doi: 10.17116/jnevro202112107196 [Simaniv TO, Kochergin IA, Zakharova MN, et al. Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic spectrum diseases in the Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7):96-103. doi: 10.17116/jnevro202112107196 (In Russ.)].
22. Краснов ВС, Прахова ЛН, Тотолян НА. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптико-невромиелимита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76 [Krasnov VS, Prakhova LN, Totolyan NA. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):69-76. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76 (In Russ.)].
23. Pittcock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
24. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102641. doi: 10.1016/j.msard.2020.102641
25. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3
26. Прахова ЛН, Краснов ВС, Касаткин ДС, Коробко ДС. Локальный опыт применения препарата сатрализумаб, подавляющего путь IL-6, для терапии заболеваний спектра оптико-невромиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 [Prakhova LN, Krasnov VS, Kasatkin DS, Korobko DS. Local experience of IL-6 pathway inhibition with satralizumab for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Differential diagnosis of multiple sclerosis in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 (In Russ.)].
27. Contentti EC, Rojas JJ, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct; 45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428
28. Zhang W, Cui L, Zhang Y, et al. Questioning the existence of monophasic neuromyelitis optica spectrum disorder by defining a novel long-term relapse-free form from a large Chinese population. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):1197-205. doi: 10.1007/s00415-019-09685-3
29. Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of immunosuppressive therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 23;8(2):e947. doi: 10.1212/NXI.0000000000000947
30. Palace J, Lin DY, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1310-23. doi: 10.1093/brain/awz054
31. Hu H, You X, Ye J. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Apr;21:78-83. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.022
32. Li Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Analysis of Predictive Risk Factors in Aquaporin-4-IgG Positive Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2021 Aug 26;12:731835. doi: 10.3389/fneur.2021.731835. eCollection 2021.
33. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3
34. Ringelstein M, Azyzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533
35. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504
36. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*. 2009 Nov;256(11):1891-8. doi: 10.1007/s00415-009-5171-x
37. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
38. Tramboulee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
39. Shosha E, Dubey D, Palace J, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology*. 2018 Oct 23;91(17):e1642-e1651. doi: 10.1212/WNL.0000000000006392
40. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
41. Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. *Qual Life Res*. 2021 May;30(5):1267-82. doi: 10.1007/s11366-020-02707-y.56
42. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb; 38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506
43. Li X, Tian D-C, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44: 102325. doi: 10.1016/j.msard.2020.102325.55
44. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x
45. Shi Z, Du Q, Chen H, et al. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J Neurol*. 2020 Apr; 267(4):913-24. doi: 10.1007/s00415-019-09649-7
46. Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Report of EMA workshop 10 October 2014. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/regulatory-workshop-clinical-trials-designs-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders>
47. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6
48. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. 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
49. 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

50. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699
51. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):2003-9. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22.
52. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitrapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
53. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.00245
54. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014;261:1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7
55. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1088-98. doi: 10.1002/ana.26049
56. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler J.* 2022;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291
57. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther.* 2022 Mar;11(1):123-35. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8
58. Статья Р. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(1):51-4. [Article E. Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(1):51-4 (In Russ.)].
59. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2022/25.11.2022/29.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». 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 Generium. 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.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>
Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Тотоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Шумилина М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>