

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 (Назень)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., 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. Фоянкин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Жес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоstrup, 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

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. Kinkulkina, 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. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)

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

Prof. E.V. Oschepkova, 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

2023, том 15, № 2

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

Журнал 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.
2023;15(2):1–146.

Подписано в печать 19.04.2023.

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.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

ЛЕКЦИИ

<i>Парфенов В.А.</i> Применение антидепрессантов в неврологической практике	4
<i>Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Демин Д.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И.</i> Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть I. Диагностика	10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

<i>Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В.</i> Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза	19
<i>Наумова Г.И., Власов П.Н., Прусакова О.И., Усольцева А.А., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В.</i> Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии	27
<i>Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Олимова Ф.З.</i> Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста	34
<i>Меликова Н.А., Филатова Е.С., Филатова Е.Г., Лиля А.М.</i> Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной фибромиалгией	41
<i>Танашиян М.М., Медведев Р.Б., Ануфриев П.Л., Гемдзян Э.Г., Шипакин В.Л., Кошечев А.Ю., Кротенкова М.В.</i> Прогнозирование церебральной ишемии при каротидном стентировании по интенсивности предоперационного ультразвукового сигнала от бляшки	49
<i>Толмачева В.А., Дудник Е.Н., Шишорин Р.М., Петелин Д.С., Безруков В.Е., Гамирова А.Н., Долгополова Ю.В., Волель Б.А.</i> Потенциал готовности как нейрофизиологический маркер функциональных двигательных расстройств	57

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Шпилюкова Ю.А., Протопопова А.О., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.</i> Быстро прогрессирующая деменция с ранним началом, ассоциированная с мутацией P143T в гене <i>PSEN1</i> : клинический случай в российской семье	63
--	----

ОБЗОРЫ

<i>Кутлубаев М.А., Арепринцева Д.К., Первушина Е.В., Брылев Л.В.</i> Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе	68
<i>Осипова В.В., Артеменко А.Р., Шмидт Д.А., Антипенко Е.А.</i> Головная боль и эпилепсия: распространенность и клинические разновидности	75
<i>Боголепова А.Н.</i> Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией	83
<i>Старчина Ю.А., Косивцова О.В., Соколов Е.А.</i> Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием	91
<i>Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Сорочкина О.Ю., Трошина Д.В., Семин С.А., Болтуева М.Ш., Волель Б.А.</i> Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике	98
<i>Локшина А.Б., Гришина Д.А., Захаров В.В.</i> Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения	106
<i>Исайкина М.А., Исайкин А.И., Ахмеджанова Л.Т.</i> Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях	114
<i>Белова Ю.А., Котов С.В.</i> Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периоде	120

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

<i>Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Корешкина М.И., Латышева Н.В., Менделевич Е.Г., Сарвилина И.В., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Филатова Е.Г.</i> Оптимизация купирования приступов мигрени	126
<i>Данилов Ал.Б., Лиля А.М., Маджидова Ё.Н., Громова О.А., Ткачева О.Н., Сарвилина И.В., Кочиш А.Ю., Назаренко А.Г., Загородний Н.В., Минасов Т.Б., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Котовская Ю.В., Дудинская Е.Н., Розанов А.В., Соловьева Э.Ю., Шавловская О.А., Шаров М.Н., Камчатнов П.Р., Рачин А.П., Баранцевич Е.Р., Искра Д.А., Якупов Э.З., Девликамова Ф.И., Барулин А.Е., Нестерова М.В., Саковец Т.Г., Баринов А.Н., Долгова И.Н., Заболотских Н.В., Зонина Е.В., Шепанкевич Л.А., Парфенов В.А., Джурабекова А.Т., Хакимова С.З.</i> Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультимедицинарного экспертного совета	134

LECTURES

Parfenov V.A.
The use of antidepressants in neurological practice 4

Kulesh A.A., Yanishevsky S.N., Demin D.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I.
Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack.
Part 1. Diagnosis 10

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Gribacheva I.A., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V.
Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis 19

Navumava H.I., Vlasov P.N., Dmitrenko D.V., Prusakova A.I., Usoltseva A.A., Shnayder N.A.
Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy 27

Klocheva E.G., Goldobin V.V., Olimova F.Z.
Clinical course and diagnosis of cerebral vein and sinus thrombosis associated with COVID-19 in young and middle-aged patients 34

Melikova N.A., Filatova E.S., Filatova E.G., Lila A.M.
Quality of life of patients with rheumatoid arthritis and comorbid fibromyalgia 41

Tanashyan M.M., Medvedev R.B., Anufriev P.L., Gemdzhian E.G., Shchipakin V.L., Koshcheev A.Yu., Krotenkova M.V.
Prediction of cerebral ischemia during carotid stenting depending on the intensity of the preoperative ultrasound signal from the plaque 49

Tolmacheva V.A., Dudnik E.N., Shishorin R.M., Petelin D.S., Bezrukov V.E., Gamirova A.N., Dolgoplova Yu.V., Volel B.A.
Readiness potential as a neurophysiological marker of functional movement disorders 57

CLINICAL OBSERVATIONS

Shpilyukova Yu.A., Protopopova A.O., Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarionov S.N.
Rapidly progressive dementia with early onset associated with the I143T mutation in the PSEN1 gene: a clinical case in a family from Russia 63

REVIEWS

Kutlubaev M.A., Areprintceva D.K., Pervushina E.V., Brylev L.V.
Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis 68

Osipova V.V., Artemenko A.R., Shmidt D.A., Antipenko E.A.
Headache and epilepsy: prevalence and clinical variants 75

Bogolepova A.N.
Depression in patients with cerebral microangiopathy 83

Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V., Sokolov E.A.
Management of patients with chronic cerebrovascular disease 91

Petelin D.S., Gamirova A.N., Sorokina O.Yu., Troshina D.V., Semin S.A., Boltueva M.Sh., Volel B.A.
Diagnosis and therapy of obsessive-compulsive spectrum disorders in general medical and neurological practice 98

Lokshina A.B., Grishina D.A., Zakharov V.V.
Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment 106

Isaikina M.A., Isaikin A.I., Akhmedzhanova L.T.
Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases 114

Belova Yu.A., Kotov S.V.
Antioxidant therapy in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute and recovery period 120

COUNCIL OF EXPERTS

Tabeeva G.R., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Danilov A.B., Doronina O.B., Koshchikina M.I., Latysheva N.V.I., Mendelevich E.G., Sarvilina I.V., Sergeev A.V., Skorobogatikh K.V., Filatova E.G.
Optimization of migraine attacks relief 126

Danilov A.B., Lila A.M., Majidova Yo.N., Gromova O.A., Tkacheva O.N., Sarvilina I.V., Kochish A.Yu., Nazarenko A.G., Zagorodniy N.V., Minasov T.B., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kotovskaya Yu.V., Dudinskaya E.N., Rozanov A.V., Solovieva E.Yu., Shavlovskaya O.A., Sharov M.N., Kamchatnov P.R., Rachin A.P., Barantsevich E.R., Iskra D.A., Yakupov E.Z., Devlikamova F.I., Barulin A.E., Nesterova M.V., Sakovets T.G., Barinov A.N., Dolgova I.N., Zabolotskikh N.V., Zonova E.V., Shchepankevich L.A., Parfenov V.A., Dzhurabekova A.T., Khakimova S.Z.
New pharmacotraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options.
Resolution of the Multidisciplinary Expert Council 134

Применение антидепрессантов в неврологической практике

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

Антидепрессанты широко используются в неврологической практике, обсуждается их применение при инсульте, болезни Альцгеймера, депрессии с когнитивными нарушениями, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, хронической боли в спине и хронической мигрени. Антидепрессанты применяются при наличии выраженной депрессивной симптоматики, которая отмечается у 20–30% неврологических пациентов. Эффект применения антидепрессантов выше в случае сочетания с рекуррентной депрессией. На вероятность сочетанного аффективного расстройства указывают наличие эпизодов депрессии до развития неврологического заболевания, эффективность приема антидепрессантов в анамнезе, наследственная отягощенность аффективными расстройствами, характерная суточная динамика симптоматики с типичными нарушениями архитектуры сна. Окончательное установление психиатрического диагноза возможно при консультации неврологического больного психиатром, однако в клинической практике это реально только у небольшого числа пациентов. В качестве антидепрессантов наиболее часто используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты в малых или средних дозах, длительность их приема составляет обычно не менее 3–6 мес. При неврологических заболеваниях отмечена эффективность только некоторых препаратов, многие антидепрессанты не изучались при неврологических заболеваниях, однако это не исключает их эффективности. При назначении антидепрессантов необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия и избегать тех комбинаций, которые могут вызвать нежелательные эффекты. Целесообразно применение антидепрессантов в комплексной терапии в комбинации с образовательной программой, когнитивно-поведенческой терапией и кинезиотерапией. Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности лечения, выбора оптимального антидепрессанта, его дозы и длительности применения, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; трициклические антидепрессанты; инсульт; болезнь Альцгеймера; депрессия с когнитивными нарушениями; болезнь Паркинсона; рассеянный склероз; хроническая боль в спине; хроническая мигрень.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Применение антидепрессантов в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-4-9

The use of antidepressants in neurological practice

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

Antidepressants are widely used in neurological practice, and their use in stroke, Alzheimer's disease, depression with cognitive impairment, Parkinson's disease, multiple sclerosis, chronic back pain and chronic migraine is discussed. Antidepressants are used in the presence of severe depressive symptoms, which are observed in 20–30% of neurological patients. The effect of antidepressants is higher in case of combination with recurrent depression. Presence of episodes of depression before the development of a neurological disease, history of effectiveness of antidepressants, hereditary burden of affective disorders, characteristic daily dynamics of symptoms with typical impaired sleep architecture indicate the likelihood of a combined affective disorder. Final establishment of a psychiatric diagnosis is possible with a consultation of a neurological patient by a psychiatrist, but in clinical practice this is realistic only in a small number of patients. The most commonly used antidepressants are selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants in low or medium doses, the duration of their administration is usually at least 3–6 months. In neurological diseases, the effectiveness of only some drugs has been noted, many antidepressants have not been studied in neurological diseases, but this does not exclude their effectiveness. When prescribing antidepressants, it is necessary to take into account possible drug interactions and avoid those combinations that may cause adverse reactions. It is advisable to use antidepressants in complex therapy in combination with an educational program, cognitive behavioral therapy and kinesiotherapy. Many questions regarding the efficacy and safety of treatment, the choice of the optimal antidepressant, its dosage and duration of use require further study.

Keywords: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; tricyclic antidepressants; stroke; Alzheimer's disease; depression with cognitive impairment; Parkinson's disease; multiple sclerosis; chronic back pain; chronic migraine.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA. The use of antidepressants in neurological practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-4-9

Антидепрессанты широко используются в неврологической практике при различных неврологических заболеваниях, при этом в некоторых случаях, например после перенесенного инсульта, их положительный эффект может быть вызван не только антидепрессивным действием, но и влиянием на патогенетические механизмы болезни [1].

Депрессия у неврологических пациентов может быть:

- 1) следствием психотравмирующей ситуации, реакции на болезнь и связанную с ней утрату части функциональных возможностей (например, вследствие перенесенного инсульта в виде двигательных нарушений и/или расстройства речи – психогенная депрессия);
- 2) органическим поражением головного мозга вследствие заболевания, например инсульта;
- 3) проявлением сочетанного психического заболевания (рекуррентная депрессия, биполярное расстройство, шизофрения и др.) [2].

Чаще встречаются первые две причины депрессии и их комбинация.

Лечение депрессии основывается на психотерапии и применении антидепрессантов.

В неврологической практике часто встречаются легкие или умеренные, а также маскированные формы депрессий, при которых пациенты жалуются не на пониженное настроение, а на усталость и общую слабость, снижение работоспособности, повышенную раздражительность, несистемное головокружение, постоянные болевые ощущения в разных частях тела, нарушения сна, снижение аппетита и другие расстройства [2]. Большое значение для диагностики рекуррентной депрессии могут иметь сведения о депрессии у родственников больного (особенно первой степени родства), наличие в анамнезе у пациента эпизодов депрессии или плохого самочувствия со сходными симптомами, суицидальные мысли и попытки, прием психотропных средств. При подозрении на аффективное психическое расстройство показана консультация психиатра. В амбулаторной неврологической практике для диагностики депрессии удобно использовать психометрические опросники, например Шкалу депрессии Бека, которая может быть заполнена самим пациентом за несколько минут.

Если депрессия не диагностируется и соответственно не лечится, обычно наблюдается ухудшение не только эмоционального состояния больного, но и течения основного неврологического заболевания, снижается приверженность лекарственной терапии (например, приему лекарственных средств для профилактики повторного инсульта), что ассоциируется с повышением риска инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний и смерти пациента.

В неврологической практике в качестве антидепрессантов наиболее часто используются селективные ингиби-

торы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин, дулоксетин и милнаципран; трициклические антидепрессанты – амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, доксерпин и др., атипичные антидепрессанты – мirtазапин, тразодон и др. [3].

Инсульт

Постинсультная депрессия отмечается почти у 30% больных, она ассоциируется со снижением качества жизни, повышением риска инвалидности и летального исхода [4]. При постинсультной депрессии в настоящее время широко используются СИОЗС, положительный эффект действия которых связывается не только с антидепрессивным действием, но и со стимуляцией нейрогенеза, противовоспалительной нейропротекцией, увеличением мозгового кровотока, модулирующим действием на корковую гамма-аминомасляную кислоту [1, 4].

В нескольких плацебоконтролируемых исследованиях отмечено, что использование СИОЗС (флуоксетина, пароксетина, циталопрама) улучшает восстановление двигательных функций [4]. Применение флуоксетина в дополнение к лечебным упражнениям улучшало восстановление двигательных функций у больных инсультом, при этом положительный эффект отмечен вне зависимости от наличия депрессии после инсульта [5]. Применение циталопрама в течение 3 мес ассоциировалось с достоверным улучшением восстановления неврологических функций [6]. В более позднем исследовании применение 20 мг флуоксетина в течение 6 мес после перенесенного инсульта сопровождалось уменьшением выраженности депрессии, но значительно не улучшало восстановление двигательных функций; авторы указывают на целесообразность избирательного подхода к назначению флуоксетина после перенесенного инсульта [7].

Проведенный метаанализ показал, что применение флуоксетина не сопровождается снижением инвалидности по Шкале Рэнкина и степени неврологического дефицита, оцениваемого по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, но приводит к достоверному уменьшению степени инвалидности, определяемому по Шкале Бартел, и снижает риск развития депрессии [1]. Однако применение флуоксетина повышает риск развития гипонатриемии, переломов и эпилептических припадков [1]. В другом метаанализе, включившем 44 рандомизированных контролируемых исследования, отмечено, что в целом СИОЗС эффективны в лечении и предупреждении депрессии, улучшают двигательные и когнитивные функции (КФ); это подтверждается в субанализе с применением циталопрама, но не флуоксетина; авторы отмечают необходимость дальнейших исследований в отношении эффективности и безопасности СИОЗС у пациентов с инсультом [8].

В целом при постинсультной депрессии наиболее эффективна комбинированная терапия, основанная на кинезотерапии, когнитивно-поведенческой терапии и применении СИОЗС; возможность улучшения двигательных функций при использовании СИОЗС остается дискуссионной [9].

Болезнь Альцгеймера

В качестве возможных причин депрессии при болезни Альцгеймера (БА), как и при других нейродегенеративных заболеваниях, обсуждаются поражение головного мозга и реакция пациента на болезнь, утрату памяти и других КФ [10]. Депрессия может быть первым проявлением БА, ее наличие повышает риск развития и прогрессирования БА [10]. Депрессия развивается у каждого третьего пациента с БА и часто проявляется апатией, повышенной утомляемостью, снижением всех форм активности, отсутствием желания общаться с окружающими. Симптомы депрессии обычно нарастают при прогрессировании из легкой степени деменции в умеренную, но снижаются на стадии выраженной деменции.

Плацебоконтролируемое исследование не показало существенного эффекта при добавлении сертралина к до-непезилу у пациентов с БА в течение 24 нед наблюдения [11]. В более позднем исследовании отмечена эффективность вортиоксетина и других антидепрессантов на ранней стадии БА в виде улучшения настроения и КФ [12]. У пациентов с депрессией и апатией применение антидепрессантов (сертралина, эсциталопрама) привело к значимому улучшению эмоционального состояния, определяемому по Гериатрической шкале депрессии, в отличие от приема нитцерголина [13].

В целом при умеренной и выраженной депрессии на стадии умеренных когнитивных нарушений (КН) и легкой деменции при БА целесообразен прием антидепрессантов, среди которых предпочтение отдается СИОЗС; применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения КФ вследствие их холинолитического действия, ортостатической гипотензии и падений [14]. Применение антидепрессантов у пациентов с БА обычно дает умеренный или незначительный эффект; это в определенной степени указывает на то, что депрессия в значительной степени вызвана органическим поражением головного мозга. Отмечается возможность замедления прогрессирования умеренных КН в деменцию при БА на фоне приема СИОЗС [14].

Депрессия с когнитивными нарушениями (псевдодеменция)

КН обнаруживаются в 85–94% случаев в период острого депрессивного эпизода и в 39–44% случаев после его завершения [15]. Депрессивное расстройство существенно повышает риск развития БА и может быть одним из первых симптомов в его дебюте [16]. Возможны две причины сочетания депрессии и КН: депрессия с ухудшением КФ или нейродегенеративное заболевание, например БА, с депрессией. Пациенты с депрессией часто сами жалуются на нарушение памяти и переживают по этому поводу, в отличие от пациентов с БА, которые часто не предъявляют жалоб и не очень обеспокоены снижением КФ. Использование современных методов диагностики БА,

включая магнитно-резонансную томографию головного мозга и исследование биологических маркеров, существенно повышает точность диагностики нейродегенеративного заболевания у пациента с проявлениями псевдодементной депрессии.

Лечение депрессии, основанное на психотерапии и/или приеме антидепрессантов из группы СИОЗС или СИОЗСН, обычно приводит к существенному улучшению КФ и указывает на связь КН с депрессией [17]. Однако у пациентов остается высокой вероятностью развития БА и других заболеваний, приводящих к деменции; у каждого третьего пациента с псевдодементной депрессией в дальнейшем развивается органическая деменция [18].

Болезнь Паркинсона

Депрессия представляет собой один из распространенных немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП), она может появляться раньше моторных симптомов заболевания, ее наличие снижает функциональную активность и качество жизни пациентов; выявление депрессии и ее эффективное лечение может улучшить состояние пациентов и положительно влияет на прогноз заболевания. Частота депрессии у пациентов с БП варьирует от 10 до 90% и составляет в среднем 40–50% [19]. Депрессия может наблюдаться на разных стадиях БП, ее развитие у пациентов с БП в 4 раза выше, чем в целом в популяции [20]. Депрессия часто не диагностируется, ее проявления в виде повышенной утомляемости, нарушений сна и изменений массы тела расцениваются как симптомы основного заболевания.

Эффективность антидепрессантов была показана в нескольких плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с БП, которые имели проявления большого депрессивного расстройства без деменции [21–23]. В этих исследованиях отмечена эффективность дезипрамина и циталопрама в течение 4 нед [21], нортриптилина и пароксетина в течение 8 нед [22], пароксетина и венлафаксина в течение 12 нед [23]. В настоящее время при умеренной и выраженной депрессии у пациентов с БП рекомендуются как СИОЗС, так и трициклические антидепрессанты [24]. Прием трициклических антидепрессантов нежелателен при наличии ортостатической гипотензии, выраженных сердечно-сосудистых заболеваний и КН, которые часто отмечаются при БП. Применение антидепрессантов приводит к уменьшению проявлений депрессии, однако после их отмены симптомы часто возобновляются, поэтому требуется мониторинг эмоционального состояния пациентов и, при появлении симптомов депрессии, повторные курсы лечения [24]. В последние годы при лечении депрессии у пациентов с БП наиболее часто используются амитриптилин, циталопрам, флуоксетин и мirtазапин [25].

Рассеянный склероз

Наличие депрессивного эпизода в течение жизни у больных рассеянным склерозом (РС) наблюдается в 24–54% случаев, что существенно чаще, чем в популяции в целом (14–20%) [26]. Наличие депрессивного состояния у пациентов с РС повышает риск самоубийства и смерти пациентов, снижает их функциональную активность, способность продолжать профессиональную деятельность и каче-

ство их жизни, усиливает симптомы основного заболевания и, возможно, увеличивает риск обострений [26].

Небольшая эффективность антидепрессантов при РС отмечена по данным метаанализа, который включил три РКИ [27]. Показана эффективность сертралина [28] и пароксетина [29] при большом депрессивном расстройстве у пациентов с РС. Однако эффективность антидепрессантов при РС была ниже, чем их эффективность при лечении депрессии в общей популяции пациентов [27]. Антидепрессанты были эффективнее плацебо в лечении депрессии, но не имели значимых преимуществ, когда в группе сравнения применялась психотерапия [27]. Комплексная терапия, включающая антидепрессанты, кинезиотерапию и когнитивно-поведенческую терапию, наиболее эффективна при лечении депрессии у пациентов с РС [27].

Хроническая боль в спине

Хроническая боль в спине (ХБС) в большинстве случаев имеет неспецифическое (скелетно-мышечное) происхождение и чаще, чем в популяции (примерно на 25%), сопровождается депрессией, которая способствует усилению боли [30, 31]. Наличие депрессии у пациентов с ХБС приводит к снижению ежедневной жизненной активности и инвалидности в большей степени, чем интенсивность боли или сочетанные соматические симптомы [32].

При ХБС наиболее часто используется дулоксетин в суточной дозе 30–60 мг; в четырех РКИ, включивших 1499 пациентов и продолжающихся 12–13 нед, отмечено преимущество дулоксетина в сравнении с плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли [33]. При этом относительно часто возникают побочные эффекты (головокружение, тошнота, сонливость), которые нередко приводят к отмене дулоксетина [33]. Отмечена эффективность amitриптилина в дозе 25 мг/сут в виде уменьшения нарушений жизнедеятельности по Шкале Роланда–Морриса через 3 мес лечения и незначительное снижение боли через 6 мес при минимальных побочных эффектах [34].

В целом при ХБС антидепрессанты наиболее эффективны в комплексной терапии, включающей кинезиотерапию, эффективное обезболивание (нестероидные противовоспалительные средства и другие методы), образовательную программу для пациентов и когнитивно-поведенческую терапию [35].

Хроническая мигрень

Между мигренью и депрессией имеется тесная взаимосвязь; при хронической мигрени риск депрессии повышается в 2 раза [36]. Наличие депрессии негативно влияет на течение мигрени, оно способствует хроническому течению мигрени, снижению качества жизни пациентов, злоупотреблению обезболивающими средствами и развитию лекарственно-индуцированной головной боли [36, 37]. В течение жизни примерно у 19% больных мигренью возникает депрессивное расстройство, которое негативно влияет на течение заболевания [37].

У пациентов с мигренью и депрессией отмечена эффективность amitриптилина и циталопрама в период 16 нед наблюдения в отношении как депрессии, так и течения мигрени, при этом amitриптилин был более эффективен,

чем циталопрам [38]. Отмечены хорошая переносимость и эффективность сертралина у пациентов с мигренью и депрессией в отношении как уменьшения депрессии, так и повышения качества жизни [39]. Дулоксетин в дозе 30 мг в первую неделю и 60 мг в последующие 11 нед был эффективен у пациентов с хронической мигренью, лекарственно-индуцированной головной болью и депрессией [40]. Также отмечена эффективность дулоксетина в дозе 60 мг в течение 8 нед у пациентов с хронической мигренью, головной болью напряжения и депрессией [41]. У пациентов с мигренью и депрессией комбинация антидепрессантов с когнитивно-поведенческой терапией позволяет добиться наиболее существенного и стойкого эффекта [37].

Заключение

Антидепрессанты широко используются при таких распространенных неврологических заболеваниях, как инсульт, БА, БП, РС, ХБС, хроническая мигрень. Антидепрессанты применяются при наличии выраженной депрессивной симптоматики, которая отмечается у 20–30% неврологических пациентов. Эффект применения антидепрессантов выше в случае явной коморбидности с установлением диагноза аффективного расстройства (биполярное расстройство, рекуррентная депрессия). Вместе с тем при биполярном расстройстве следует избегать использования антидепрессантов или применять их с крайней осторожностью под прикрытием нормотимической терапии с целью избежать инверсии фазы с развитием гипомании или мании [42]. На вероятность сочетанного аффективного расстройства указывают наличие эпизодов депрессии до развития неврологического заболевания, эффективность приема антидепрессантов в анамнезе, наследственная отягощенность аффективными расстройствами, характерная суточная динамика симптоматики с типичными нарушениями архитектуры сна. Окончательное установление психиатрического диагноза возможно при консультации неврологического больного психиатром, однако в клинической практике это реально только у небольшого числа пациентов.

В качестве антидепрессантов наиболее часто используются СИОЗС, СИОЗСН и трициклические антидепрессанты в малых или средних дозах, длительность приема которых составляет обычно не менее 3–6 мес. При неврологических заболеваниях отмечена эффективность только некоторых препаратов, многие антидепрессанты не изучались при неврологических заболеваниях, однако это не исключает их эффективность. При назначении антидепрессантов необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия и избегать тех комбинаций, которые могут вызвать нежелательные эффекты, включая такие серьезные осложнения, как серотониновый синдром [43].

Целесообразно применение антидепрессантов в комплексной терапии неврологических заболеваний в комбинации с образовательной программой, когнитивно-поведенческой терапией и кинезиотерапией. Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности лечения, выбора оптимального антидепрессанта, его дозы и длительности применения, требуют дальнейшего изучения.

1. Liu G, Yang X, Xue T, et al. Is Fluoxetine Good for Subacute Stroke? A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2021 Mar 22;12:633781. doi: 10.3389/fneur.2021.633781
2. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский совет*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
3. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: Медицинское информационное агентство; 1995. 568 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoye primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. St. Petersburg: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 1995. 568 p. (In Russ.)].
4. Elzib H, Pawloski J, Ding Y, Asmaro K. Antidepressant pharmacotherapy and poststroke motor rehabilitation: A review of neurophysiologic mechanisms and clinical relevance. *Brain Circ*. 2019 Apr-Jun;5(2):62-7. doi: 10.4103/bc.bc_3_19. Epub 2019 Jun 27.
5. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011 Feb;10(2):123-30. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8. Epub 2011 Jan 7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):205.
6. Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, et al. Efficacy of Citalopram on Acute Ischemic Stroke Outcome: A Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Jul;31(7):638-47. doi: 10.1177/1545968317704902. Epub 2017 Apr 28.
7. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):265-74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X. Epub 2018 Dec 5.
8. Kalbouneh HM, Toubasi AA, Albustanji FH, et al. Safety and Efficacy of SSRIs in Improving Poststroke Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jul 5;11(13):e025868. doi: 10.1161/JAHA.122.025868. Epub 2022 Jun 22.
9. D'Anci KE, Uhl S, Oristaglio J, et al. Treatments for Poststroke Motor Deficits and Mood Disorders: A Systematic Review for the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Stroke Rehabilitation. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 17;171(12):906-15. doi: 10.7326/M19-2414. Epub 2019 Nov 19.
10. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, et al. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jul;102:56-84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002. Epub 2019 Apr 15.
11. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, et al; DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Apr;18(4):332-40. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cc0333
12. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D. Treatment Effects of Vortioxetine on Cognitive Functions in Mild Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms: A 12 Month, Open-Label, Observational Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(3):192-7. doi: 10.14283/jpad.2019.24
13. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, et al. The Efficacy of Sertraline, Escitalopram, and Nicergoline in the Treatment of Depression and Apathy in Alzheimer's Disease: The Okayama Depression and Apathy Project (ODAP). *J Alzheimers Dis*. 2020;76(2):769-72. doi: 10.3233/JAD-200247
14. Elsworth RJ, Aldred S. Depression in Alzheimer's Disease: An Alternative Role for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors? *J Alzheimers Dis*. 2019;69(3):651-61. doi: 10.3233/JAD-180780
15. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 10;15:1249-58. doi: 10.2147/NDT.S199746
16. Hesser K, Bleckwenn M, Wiese B, et al; AgeCoDe Study Group. Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. *J Alzheimers Dis*. 2016 Aug 1;54(1):185-99. doi: 10.3233/JAD-160209
17. Галкин АС, Васильева СН, Симуткин ГГ и др. Изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(1):2-7. doi: 10.21265/PSYPH.2021.78.55.001 [Galkin AS, Vasilyeva SN, Symutkin GT, et al. Changes in cognitive functions in patients with depressive disorders during selective serotonin reuptake inhibitors therapy. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(1):2-7. doi: 10.21265/PSYPH.2021.78.55.001 (In Russ.)].
18. Connors MH, Quinto L, Brodaty H. Longitudinal outcomes of patients with pseudo-dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2019 Apr;49(5):727-37. doi: 10.1017/S0033291718002829. Epub 2018 Oct 15.
19. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, et al. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):426-37. doi: 10.1212/WNL.0000000000002898. Epub 2016 Jun 29.
20. Hsu YT, Liao CC, Chang SN, et al. Increased Risk of Depression in Patients with Parkinson Disease: A Nationwide Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Sep;23(9):934-40. doi: 10.1016/j.jagp.2014.10.011. Epub 2014 Nov 6.
21. Devos D, Dujardin K, Poitot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7. doi: 10.1002/mds.21966
22. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3. Epub 2008 Dec 17.
23. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1229-36. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244. Epub 2012 Apr 11.
24. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8):833-42; discussion 833. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.018. Epub 2015 May 16.
25. Orayj K, Almeleebia T, Vigneshwaran E, et al. Trend of recognizing depression symptoms and antidepressants use in newly diagnosed Parkinson's disease: Population-based study. *Brain Behav*. 2021 Aug;11(8):e2228. doi: 10.1002/brb3.2228. Epub 2021 Jun 14.
26. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102904. doi: 10.1016/j.msard.2021.102904. Epub 2021 Mar 18.
27. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, et al; CIHR Team Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:12-26. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.004. Epub 2015 Oct 19.

28. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2001 Dec;69(6):942-9.
29. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jan-Feb;30(1):40-8. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2007.08.002
30. Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Nov-Dec;43:63-70. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2016.09.008. Epub 2016 Sep 30.
31. Gerrits MMJG, van Oppen P, van Marwijk HWJ, et al. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014 Jan;155(1):53-9. doi: 10.1016/j.pain.2013.09.005. Epub 2013 Sep 6.
32. Hung CI, Liu CY, Fu TS. Depression: An important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(3):187-98. doi: 10.1177/0091217415573937. Epub 2015 Apr 30.
33. Kolber MR, Ton J, Thomas B, et al. PEER systematic review of randomized controlled trials: Management of chronic low back pain in primary care. *Can Fam Physician*. 2021 Jan;67(1):e20-e30. doi: 10.46747/cfp.6701e20
34. Urquhart DM, Wluka AE, van Tulder M, et al. Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1474-81. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4222. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019 Mar 1;179(3):457.
35. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. [Parfenov VA, Isaykin AI. *Boli v poiasnichnoy oblasti* [Pain in the lumbar region]. Moscow; 2018 (In Russ.)].
36. Amiri S, Behnezhad S, Azad E. Migraine headache and depression in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr*. 2019 Sep;33(3):131-40. doi: 10.1007/s40211-018-0299-5. Epub 2019 Jan 21.
37. Asif N, Patel A, Vedantam D, et al. Migraine With Comorbid Depression: Pathogenesis, Clinical Implications, and Treatment. *Cureus*. 2022 Jun 16;14(6):e25998. doi: 10.7759/cureus.25998
38. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology*. 2004;50(4):322-8. doi: 10.1159/000080960
39. MacGregor EA, Frith AA, Hackshaw A. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline on depressive symptoms in women with comorbid migraine: an open-label study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):392-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182189d70
40. Curone M, Tullo V, Savino M, et al. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol Sci*. 2013 May;34 Suppl 1:S175-7. doi: 10.1007/s10072-013-1376-y
41. Volpe FM. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1449-54. doi: 10.4088/jcp.v69n0912
42. Костюкова ЕГ, Маза ГЭ, Мосолов СН и др. Биполярное аффективное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. Минздрав РФ. Москва; 2021. 245 с. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/675_1 [Kostyukova EG, Mazo GE, Mosolov SN, et al. Bipolar affective disorder. Clinical guidelines. Adults. Electronic edition. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2021. 245 p. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/675_1 (In Russ.)].
43. Мосолов СН, Малин ДИ, Рывкин ПВ, Сычев ДА. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(S1):2-35. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 [Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Psychotropic Drugs Interaction. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2019;(S1):2-35. doi: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2023/07.03.2023/09.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

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

Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика

Кулеш А.А.¹, Янишевский С.Н.², Демин Д.А.³, Сыромятникова Л.И.¹, Виноградов О.И.⁴

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань;

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³Россия, 414004, Астрахань, ул. Покровская Роща, 4; ⁴Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Некардиоэмболический инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются гетерогенными состояниями, некоторые варианты которых ассоциированы с высоким краткосрочным и долгосрочным риском сердечно-сосудистых событий. В статье представлены клинические портреты пациентов групп высокого и очень высокого риска: 1) пациенты с экстракраниальным атеросклерозом и тяжелым стенозом/субокклюзией/окклюзией или КТ-признаками нестабильности атеросклеротической бляшки; 2) все пациенты с интракраниальным атеросклерозом, в особенности при наличии симптомов гемодинамической компрометации или множественных инфарктов; 3) все пациенты с мобильной/изъязвленной атеромой дуги аорты. Для своевременной идентификации данных подтипов необходимо использование клинических и радиологических подсказок с проведением необходимого диагностического поиска. Кроме того, высоким и очень высоким риском могут обладать следующие пациенты с ТИА: с результатом по шкале ABCD2 ≥ 4 баллов или по шкале ABCD3-I ≥ 8 баллов; с ТИА в вертебробазилярном бассейне, по типу «crescendo» или «limb shaking», ортостатическими ТИА, а также с предупреждающим капсулярным и мостовым синдромом. Отнесение пациента к одной из рассмотренных категорий требует незамедлительного назначения усиленной вторичной профилактики, о чем пойдет речь во второй части данной статьи.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт; малый инсульт; транзиторная ишемическая атака; интракраниальный атеросклероз; атерома дуги аорты.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Янишевский СН, Демин ДА, Сыромятникова ЛИ, Виноградов ОИ. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18

Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis

Kulesh A.A.¹, Yanishevsky S.N.², Demin D.A.³, Syromyatnikova L.I.¹, Vinogradov O.I.⁴

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Astrakhan;

⁴N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia;

³4, Pokrovskaya Rosha St., Astrakhan 414011, Russia; ⁴70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Non-cardioembolic stroke and transient ischemic attack (TIA) are heterogeneous conditions, some variants of which are associated with a high short-term and long-term risk of cardiovascular events. The article presents clinical portraits of patients in high and very high risk groups: 1) patients with extracranial atherosclerosis and severe stenosis/subocclusion/occlusion or CT signs of atherosclerotic plaque instability; 2) all patients with intracranial atherosclerosis, especially those with symptoms of hemodynamic compromise or multiple infarcts; 3) all patients with mobile/ulcerative atheroma of the aortic arch. For the timely identification of these subtypes, it is necessary to use clinical and radiological clues with necessary diagnostic search. In addition, the following patients with TIA may be at high or very high risk: those with an ABCD2 score of ≥ 4 points or an ABCD3-I score of ≥ 8 points; with TIA in the vertebrobasilar basin, "crescendo" or "limb shaking" type, orthostatic TIA, as well as patients with warning capsular and bridge syndromes. Assigning a patient to one of the considered categories requires the immediate administration of enhanced secondary prevention, which will be discussed in the second part of this article.

Keywords: atherothrombotic stroke; small stroke; transient ischemic attack; intracranial atherosclerosis; atheroma of the aortic arch.

Contact: Alexey Alexandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Yanishevsky SN, Demin DA, Syromyatnikova LI, Vinogradov OI. Patient with non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk transient ischemic attack. Part 1. Diagnosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):10–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18

Традиционно считается, что наиболее высокий риск повторных церебральных ишемических событий характерен для пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом (ИИ), ассоциированным с фибрилляцией предсердий. Назначение оральных антикоагулянтов данным пациентам ассоциировано с относительным снижением риска повторного инсульта на 66% [1]. Несомненно, поиск фибрилляции предсердий, подходы к которому подробно рассмотрены в нашей недавней статье [2], и раннее назначение прямых оральных антикоагулянтов [3, 4] стали клиническим императивом для врачей-неврологов. Однако пациенты с атеротромботическим ИИ также несут высокий потенциал повторной мозговой катастрофы, риск которой составляет 5,7–17,7% в год [5]. При этом некардиоэмболический ИИ характеризуется высокой гетерогенностью и включает несколько четко очерченных патогенетических подтипов, в отношении которых в настоящее время разработаны достаточно эффективные методы вторичной профилактики. Целью настоящей публикации является определение подгруппы пациентов с некардиоэмболическим ИИ высокого и очень высокого риска и описание его клинических подтипов.

Экстракраниальный атеросклероз (ЭКАС). Согласно определению Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/ААА) 2021 г., атеротромботический инсульт (обусловленный атеросклеротическим поражением крупных артерий) – это ИИ в бассейне крупной экстра- или интракраниальной артерии со стенозом $\geq 50\%$ или окклюзией по данным ангиовизуализации [6]. Критерии SSS-TOAST (2007) для атеротромботического ИИ представлены в таблице [7]. В зависимости от способа этиопатогенетической классификации и исследуемой популяции пациентов на долю ЭКАС приходится 10–20% случаев ИИ [8]. Распространенность каротидного атеросклероза увеличивается с возрастом. В европейской популяции стеноз сонной артерии $\geq 50\%$ выявляется у 2,3% мужчин на шестом десятилетии жизни, у 6,0% на седьмом десятилетии и у 7,5% мужчин в возрасте 80 лет и старше; у женщин аналогичные показатели превалентности составляют соответственно 2,0; 3,6 и 5,0% [9].

К основным механизмам развития инсульта на фоне ЭКАС относятся артерио-артериальная эмболия (пассаж тромба или фрагмента атеромы), гипоперфузия (обычно при стенозах высокой градации) или их сочетание. Клиническая картина атеротромботического ИИ неспецифична и зависит

от конкретного патогенетического механизма, однако можно выделить несколько клинических подсказок: транзиторная ишемическая атака (ТИА) в бассейне клинически вовлеченной в патологический процесс артерии, транзиторная ипсилатеральная монокулярная слепота, атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов (коронарные, периферические артерии), локализация инфаркта мозга в смежных зонах кровообращения (особенно внутренних) и наличие старых инфарктов в том же сосудистом бассейне [10].

Учитывая широкое распространение атеросклероза в популяции, следует считать, что любому пациенту, поступившему с признаками острого нарушения мозгового кровообращения, необходимо проводить скрининговое обследование для выявления стенозов сонных артерий. Первоначальное обследование должно выполняться с помощью КТ-ангиографии, МР-ангиографии или дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. КТ-ангиография является наиболее целесообразной стратегией, имеющей точность 96% и чувствительность 100%, при этом исследование выполняется при поступлении пациента в рамках экстренной ангиовизуализации [11, 12].

Диагностические критерии ИИ, обусловленного атеросклеротическим поражением крупных артерий (атеротромботический подтип)

Diagnostic criteria for ischemic stroke caused by atherosclerotic lesions of large arteries (atherothrombotic subtype)

Уровень достоверности	Диагностические критерии
Достоверный	<ol style="list-style-type: none"> Атеросклеротическая окклюзия или стеноз ($\geq 50\%$ просвета артерии или $< 50\%$ – при наличии признаков изъязвления или тромбоза бляшки) клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий <i>и</i> Отсутствие острых инфарктов в бассейнах кровоснабжения артерий, в которых не выявляются признаки атеросклеротической окклюзии или стеноза
Вероятный	<ol style="list-style-type: none"> Возникновение в течение последнего месяца одного и более эпизодов преходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в бассейне клинически вовлеченной в патологический процесс артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, <i>или</i> Признаки субокклюзии или острой окклюзии, предположительно атеросклеротического генеза, клинически вовлеченных в патологический процесс экстра- или интракраниальных артерий (за исключением позвоночных артерий), <i>или</i> Наличие унилатеральных инфарктов в зоне «водораздела» или множественных инфарктов разной степени давности исключительно в пораженном артериальном бассейне
Возможный	<ol style="list-style-type: none"> Атеросклеротический стеноз $< 50\%$ просвета клинически вовлеченной в патологический процесс артерии при отсутствии признаков изъязвления или тромбоза бляшки и наличие в анамнезе двух и более (и как минимум одного в течение последнего месяца) эпизодов преходящей монокулярной слепоты, ТИА или инсульта в бассейне клинически вовлеченной в патологический процесс артерии, в которой выявляются признаки атеросклероза, <i>или</i> Наличие атеросклероза крупных артерий при отсутствии полного обследования пациента и невозможности исключения других потенциальных механизмов развития ИИ

Различают два варианта стеноза сонной артерии: умеренный стеноз – от 50 до 69% и выраженный («тяжелый») стеноз – 70% и более. Если при тяжелом (субтотальном) стенозе сонной артерии происходит спадение (коллапс) дистального просвета, используется термин «субокклюзия». При этом современный вектор развития представлений о стратификации риска инсульта предполагает оценку не только степени стеноза, но и морфологических особенностей самой бляшки [13]. По данным метаанализа J. Kamtchum-Tatuene и соавт. [14], встречаемость бляшек высокого риска составляет 26,5%, при этом частота ипсилатеральных ишемических событий выше именно у пациен-

тов с нестабильными атероматами. К признакам бляшек высокого риска, по данным различных методов исследования, относятся: неоваскуляризация (43,4%), эхопрозрачность (42,3%), богатое липидами некротическое ядро (36,3%), нарушение цереброваскулярного резерва (29,2%), тонкостенная или разорванная фиброзная покрывка (24,1%), бессимптомные инфаркты головного мозга (21,9%), внутрибляшечные кровоизлияния (19,1%), микроэмболические сигналы (14,3%) и изъязвление (13,1%). К возможностям КТ-ангиографии, имеющей широкую доступность при ИИ, относится детекция следующих биомаркеров нестабильности, определяющих повышенный краткосрочный риск тромбоза: гиподенсивность атеромы (<60 HU), свидетельствующая о богатом липидами ядре или кровоизлиянии; тонкая фиброзная покрывка; изъязвленная поверхность бляшки; объем и толщина атеромы (рис. 1) [15].

К другому типу каротидного атеросклероза, имеющему высокий риск повторных событий, относится симптомная окклюзия ВСА. Ежегодный риск ИИ/ТИА составляет 6–14%, несмотря на лечение [16, 17]. Это может быть связано с тем, что основным механизмом является гипоперфузия, не зависящая от режимов антитромботической и гиполипидемической терапии. К клиническим признакам гипоперфузионных ТИА относятся ТИА по типу «limb shaking» (дрожательный гиперкинез в контралатеральных окклюзии конечностях, возникающий при вертикализации), ортостатические ТИА, рецидивирующая транзиторная монокулярная слепота (в том числе фотосенситивная, возникающая при ярком освещении из-за гипоперфузии сетчатки) [18]. К МРТ-паттерну ИИ по механизму гипоперфузии относится поражение зон смежного кровообращения («водораздела») на границе артериальных бассейнов, причем поражение внутренних (глубинных) зон более типично для гипоперфузии, в то время как вовлечение наружных (корковых) регионов может быть результатом эмболии (с гипоперфузией, нарушающей вымывание микроэмболов, или без нее) [19]. Для визуализации каротидной окклюзии используются неинвазивные методы (дуплексное сканирование, КТ- и МР-ангиография), а также селективная ангиография, имеющая преимущества в дифференциации окклюзии от субокклюзии сонной артерии [20].

Интракраниальный атеросклероз (ИКА). ИКА – динамическое заболевание, характеризующееся развитием, прогрессированием и осложнением атеросклеротических бляшек, поражающих крупные внутримозговые артерии [21]. В соответствии с рекомендациями Европейской организации инсульта (European Stroke Organisation) 2022 г., под интракраниальным атеросклеротическим заболеванием понимаются атеросклеротические бляшки внутримозговых артерий на любой стадии их развития, тогда как под интракраниальным атеростенозом (ИКАС) подразумевается значимое сужение просвета артерии, которое возможно обнаружить ангиографически или при помощи транскраниальной доплерографии (обычно >50%). Если степень сужения просвета артерии превышает 70% и/или стеноз ассоциирован с гемодинамическими последствиями, рекомендуется использовать термин «интракраниальный стеноз высокой степени» [22].

Атеросклероз мозговых артерий ответственен за 5–10% ИИ у представителей белой расы [23] и является основной причиной инсульта у пациентов азиатского проис-

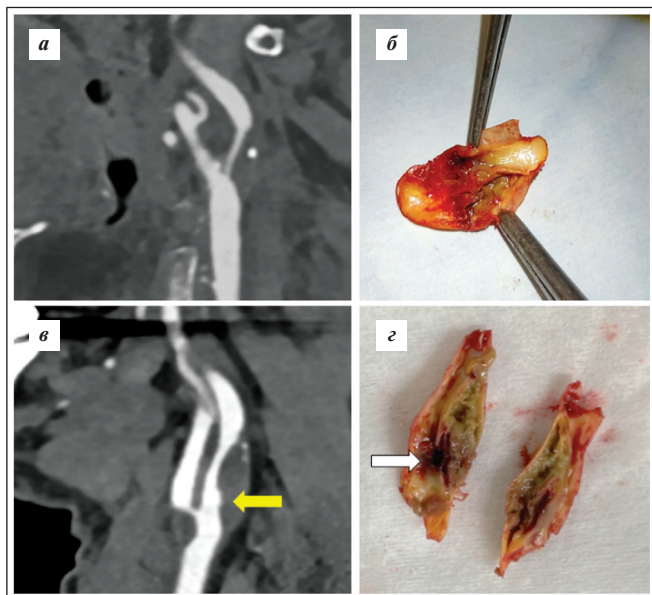


Рис. 1. Примеры «уязвимых» бляшек по данным КТ-ангиографии.

а, б – стеноз 80% в левой внутренней сонной артерии (ВСА): а – по данным КТ выявлена смешанная, преимущественно гиподенсивная (20–30 HU) атерома, которая может свидетельствовать о богатом липидами ядре и/или кровоизлиянии в бляшку, б – интраоперационный вид атеромы с липидным содержимым и участками кровоизлияний; в, г – стеноз каротидной бифуркации и проксимального отдела ВСА 80%: в – по данным КТ определяется гиподенсивная атерома с признаками изъязвления (желтая стрелка), г – интраоперационный вид атеромы с липидным содержимым, кровоизлиянием и изъязвлением покрывки (белая стрелка)¹

Fig. 1. Examples of “vulnerable” plaques according to CT angiography.

80% stenosis in the left internal carotid artery (ICA; а, б); 80% stenosis in the carotid bifurcation and proximal ICA (в, г). а – CT revealed a mixed, predominantly hypodense (20–30 HU) atheroma, which may indicate a lipid-rich nucleus and/or plaque hemorrhage; б – intraoperative view of atheroma with lipid contents and areas of hemorrhages; в – hypodense atheroma with signs of ulceration is determined (yellow arrow), CT data; г – intraoperative view of atheroma with lipid contents, hemorrhage and ulceration of the tegmentum (white arrow)

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

хождения [24, 25]. У 18% пациентов с малым ИИ или ТИА определяется 50–99% симптомный или бессимптомный ИКАС, частота встречаемости которого увеличивается с возрастом [26]. ИКАС наблюдается у 12,3% пациентов с транзиторными или персистирующими неврологическими эпизодами [27].

Интракраниальные артерии имеют анатомические особенности, которые могут обусловить специфику атеросклеротического процесса с возможными клиническими последствиями [28]. Наиболее частой локализацией ИКАС по данным МРТ высокого разрешения являются средняя мозговая (СМА; 37%, чаще сегмент М1), позвоночная (33%) и базилярная (26%) артерии [29].

Основные механизмы развития ИИ на фоне ИКА включают артерио-артериальную эмболию, гипоперфузию, атероматоз перфорантов (branch atheromatous disease), а также тромбоз *in situ* / окклюзию и нарушение вымывания эмболов из гипоперфузированной ткани (рис. 2) [30]. Снижение кровотока наблюдается у 25,5% пациентов, сниженная дистальная перфузия – у 43,5% пациентов, нарушенная вазореактивность – у 67,5% пациентов, микроэмболия – у 39% пациентов [31]. При стенозе СМА механизм инсульта определяется локализацией бляшки. Проксимальный стеноз или окклюзия М1-сегмента вследствие разрыва бляшки ассоциированы с комбинированным патогенезом инсульта (сочетание артерио-артериальной эмболии, гипоперфузии, тромбоза *in situ*), тогда как для дистального поражения более характерна артерио-артериальная эмболия или гипоперфузия. Для протяженного стеноза характерна окклюзия ветви СМА [32].

Клиническая картина ИИ на фоне ИКАС включает как корковые симптомы (у половины больных), так и один из лакунарных синдромов [33]. Клиническими особенностями, указывающими на гемодинамическую компрометацию, являются флуктуации выраженности неврологического дефицита в ответ на изменение положения тела, после еды (из-за постпрандиальной гипотензии) или принятия антигипертензивных препаратов [22]. Типичным нейровизуализационным паттерном ИКАС-ассоциированного ИИ, указывающим на наличие гемодинамической компрометации, является поражение смежных зон кровоснабжения (зоны «водораздела»), в особенности внутренних [34, 35].

Диагностика ИКА у пациента с ИИ должна начинаться с оценки нативной КТ, способной выявить кальцификацию сосудистой стенки (чаще кавернозный и супраклиноидный сег-

менты V3A и V4-сегмент позвоночной артерии) [36]. Для определения стеноза внутричерепных артерий используются КТ-ангиография, МР-ангиография, транскраниальная доплерография или селективная ангиография. К недостаткам неинвазивных методов визуализации относятся оценка только просвета артерий без учета характеристик атером, а также переоценка степени стеноза. В большинстве случаев это не приводит к изменению лечебной тактики, так как терапией первой линии является медикаментозное лечение. Однако при ИКАС высокой степени, когда КТ-ангиография и особенно МР-ангиография могут демонстрировать «псевдоокклюзию» артерии, необходимо проведение селективной ангиографии. По аналогии с ЭКАС, необходим учет уязвимости внутричерепных атером, что возможно с помощью высокоразрешающей МРТ с оценкой сосудистой стенки. К предикторам симптомности ИКА по данным

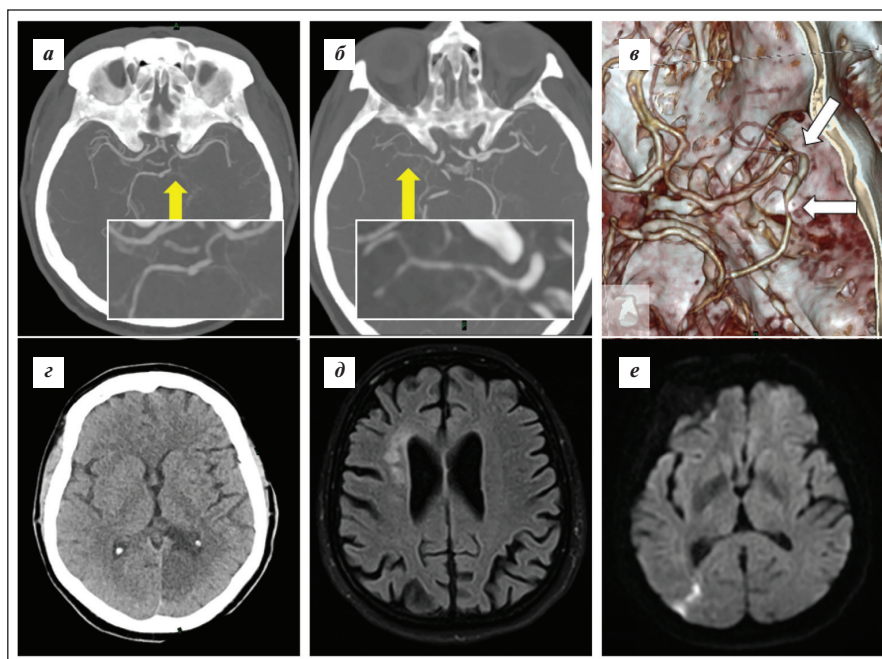


Рис. 2. Примеры ИКАС-ассоциированных инсультов.

а, г – острая окклюзия левой ЗМА у пациента с ранее выявленным стенозом P1-сегмента ЗМА слева: а – КТ-ангиография, желтая стрелка указывает на место окклюзии, г – КТ демонстрирует инфаркт затылочной доли; б, д – атероматоз правой СМА и ее перфорантов: б – на КТ-ангиографии выявлен пролонгированный стеноз М1-сегмента правой СМА, д – на МРТ FLAIR видны перенесенные глубокие инфаркты, свидетельствующие об атероматозе перфорантов; в, е – интракраниальные стенозы высокой степени в правой СМА: в – на КТ-ангиограмме выявлены tandemные стенозы М2-сегмента СМА, е – МРТ DWI демонстрирует острый инфаркт «водораздела» на границе бассейна СМА и ЗМА

Fig. 2. Examples of intracranial atherosclerosis associated strokes.

а, г – acute occlusion of the left posterior cerebral artery (PCA) in a patient with previously diagnosed stenosis of the P1-segment of the PCA on the left: а – CT angiography, yellow arrow indicates the site of occlusion, г – CT demonstrates occipital lobe infarction; б, д – atheromatosis of the right middle cerebral artery (MCA) and its perforants: б – CT angiography revealed prolonged stenosis of the M1 segment of the right MCA; д – FLAIR MRI shows past deep infarcts, indicating perforans atheromatosis; в, е – high-grade intracranial stenosis in the right MCA: в – CT angiogram revealed tandem stenoses of the M2 segment of the MCA, е – DWI MRI demonstrates an acute watershed infarction at the border of the MCA and PCA basin

этого метода относятся: контрастирование бляшки; положительное ремоделирование, когда рост атеромы приводит к компенсаторному увеличению наружного диаметра артерии с менее значимым сужением ее просвета; гиперинтенсивность на T1-взвешенном изображении и неровность поверхности атеромы [37]. К ангиографическим признакам ИКАС в случае острой окклюзии относятся: трупальный тип окклюзии (контрастирование бифуркации и основных ветвей дистальнее места окклюзии, например окклюзия M1-сегмента с сохранением контрастирования бифуркации и M2-сегмента), резидуальный стеноз на селективной ангиограмме при открытии стента или после проходов стентом-ретривером, а также ранняя реокклюзия [22].

Риск повторных цереброваскулярных событий при поражении внутримозговых артерий чрезвычайно высок и варьирует от 4 до 40% в год [30]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, в течение 3 лет у $1/3$ пациентов с симптомным ИКАС развивается цереброваскулярное событие, у $3/5$ — любое сосудистое событие [38]. Паттерн множественных инфарктов является предиктором раннего рецидива, что может объясняться нестабильностью бляшки [39]. В исследовании MyRIAD (2021) у $1/4$ пациентов с ИКАС-ассоциированным ИИ / ТИА в течение 6–8 нед после инсульта визуализируются новые инфаркты в пострадавшем сосудистом бассейне [31]. Расположение инфарктов во внутренних пограничных зонах может служить маркером дистального перфузионного статуса и риска рецидива ИИ/ТИА [40].

Атеромы дуги аорты (АДА). АДА — признанный фактор риска ИИ и ТИА, нашедший отражение в этиологической классификации ишемических событий (SSS-TOAST, ASCOD). Потенциальной причиной ИИ выступают атеромы ≥ 4 мм и/или мобильные/изъязвленные бляшки [7]. Распространенность АДА у пациентов с ИИ составляет 14–42% [41, 42]. АДА повышает риск ИИ почти в четыре раза, при этом наибольший риск несут сложные бляшки с изъязвлением / мобильным компонентом [43].

Механизм развития инсульта при АДА сводится к эмболизации из атеромы (фрагмент бляшки, тромб). Важно отметить, что атерома аорты может отражать общее атеросклеротическое бремя, а ИИ может возникнуть из-за бляшек других локализаций. Так, наличие простых атером аорты ассоциировано с повышенной частотой выявления ИКАС [44].

К нейровизуализационным особенностям АДА-ассоциированных ИИ относятся множественные (с поражением разных артериальных бассейнов) небольшие инфаркты с вовлечением коры и/или зон смежного кровообращения. Так, у пациентов с криптогенным инсультом данный паттерн связан с наличием уязвимой (≥ 6 мм, изъязвление, тромб) атеромы аорты [45]. Поражение разных артериальных бассейнов, а также потенциальная системная эмболизация сближают аортоартериальную и кардиогенную эмболию, в связи с чем в классификации SSS-TOAST выделен объединенный кардиоаортальный подтип ИИ [7, 46].

Для диагностики АДА традиционно используется чреспищеводная эхокардиография, позволяющая выявить атерому, а также оценить ее размеры, морфологию (эхогенность, кальциноз, изъязвление, наличие тромба) и мобильность. К минусам исследования относятся наличие «слепой зоны» от воздуха в трахее и частая необходимость седации

(из-за рвотного рефлекса). Другим методом, нашедшим широкое применение для оценки АДА, является КТ-аортография. Метод не требует отдельного выполнения, так как оценка аорты проводится в рамках экстренной КТ-ангиографии, выполняемой при поступлении пациента с ИИ или ТИА в нейрососудистое отделение. К минусам КТ относятся двухконтурность восходящей аорты (артефакт от пульсации, так как исследование не является ЭКГ-синхронизированным), а также невозможность оценки мобильности бляшек [47]. Также для выявления АДА может быть использована МРТ аорты, имеющая преимущества в детекции таких маркеров нестабильности атеромы, как внутривисцеральное кровоизлияние [48, 49]. До недавнего времени считалось, что причинными в отношении развития ИИ могут быть только атеромы, расположенные проксимальнее устья левой подключичной артерии. На основании современных МР-данных было продемонстрировано, что бляшки в начальном отделе нисходящей аорты также могут приводить к церебральным эмболиям из-за физиологического конечно-диастолического ретроградного кровотока или у пациентов с недостаточностью митрального клапана [49, 50].

АДА несут значительный риск повторных ишемических событий. Так, во French Study of Aortic Plaques (1996) у пациентов с атеромой ≥ 4 мм частота повторных церебральных инфарктов составила 11,9%, а частота всех сосудистых событий — 26 на 100 человеко-лет [51]. С достижениями современной медикаментозной терапии риск повторных событий при АДА остается высоким. Так, в регистре SOS-TIA (2013), включавшем 1231 пациента с ТИА или малым инсультом, частота повторных сосудистых событий через 1 год составила 6,6% в группе тяжелой АДА (≥ 4 мм) [52]. В исследовании NAVIGATE ESUS годовой риск повторного инсульта при сложной АДА составил 7,2%, что диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных лечебных стратегий [53].

Малый инсульт и ТИА высокого риска. Малый инсульт характеризуется стойким, но незначительным («малым») неинвалидизирующим неврологическим дефицитом. Согласно ванного и общепринятого определения малого инсульта нет. По мнению U. Fischer и соавт. [54], оптимальным порогом NIHSS для малого ИИ является ≤ 3 баллов. При этом, согласно определению рабочей группы TREAT (The “REexamining Acute Eligibility for Thrombolysis”), любую из следующих позиций следует рассматривать как инвалидизирующий дефицит [55]: NIHSS > 5 баллов, полная гемианопсия (≥ 2 баллов в вопросе №3 NIHSS), тяжелая афазия (≥ 2 баллов в вопросе №9 NIHSS), зрительный или сенсорный неглект (≥ 1 балл в вопросе №11 NIHSS), слабость в конечности (≥ 2 баллов в вопросах №6 или №7 NIHSS), а также любой дефицит, который пациент, семья или лечащий врач считают потенциально инвалидизирующим.

При ТИА высокий риск инсульта может быть определен на основании оценочных шкал, а также по клиническим особенностям ишемических событий. Наиболее широкое применение нашли риск-шкалы ABCD2 и ABCD3-I. Согласно дизайну крупных исследований по двойной антитромбоцитарной терапии, к ТИА высокого риска относится показатель ABCD2 ≥ 4 баллов (CHANCE, POINT) или ≥ 6 баллов (THALES) [56–58]. Тем не менее шкала является субоптимальной, так как каждый пятый пациент с ТИА и низким баллом по ABCD2 (< 4) будет иметь симптомный

каротидный атеросклероз или фибрилляцию предсердий [59]. Более высокую чувствительность для определения риска ИИ имеет шкала ABCD3-I, дополнительно включающая учет «двойной» ТИА в течение 7 сут, а также данные нейроангиовизуализации – очаг на DWI (при этом диагноз ТИА должен быть заменен на ИИ) и каротидный стеноз $\geq 50\%$ [60]. К клиническим признакам ТИА высокого риска относится ТИА по типу «crescendo», при которой повторные события возникают в течение относительно короткого промежутка времени (≥ 2 ТИА в течение 24–48 ч или ≥ 3 ТИА в течение 7 дней) [61, 62]. В основе данного клинического сценария лежат, как правило, нестабильные уязвимые каротидные бляшки с высоким тромбо-, эмбологенным потенциалом. При этом ТИА «crescendo» не являются редкостью. Так, по данным исследования R. Pini и соавт. [61], ТИА «crescendo» составляют $1/3$ от всех ТИА, при которых выполняется срочная каротидная эндартерэктомия. К другим цереброваскулярным событиям высокого риска относится «предупреждающий синдром внутренней капсулы» (carotid warning syndrome) – рецидивирующие (≥ 3 эпизодов в течение 24–72 ч) транзиторные моторные или сенсомоторные лакунарные синдромы с вовлечением двух из трех частей тела (лицо, рука, нога) и полным восстановлением между эпизодами [63]. Данный подтип наблюдается в 1,5–1,7% случаев всех ТИА/ИИ, однако имеет важное клиническое

значение – у четырех из пяти пациентов формируется лакунарный ИИ (в течение первой недели – у 60% пациентов) [64]. Точная патофизиологическая основа «предупреждающего синдрома внутренней капсулы» неизвестна, предполагается, что причиной является атеросклероз перфорирующих/пенетрирующих артерий. При развитии ИИ в $2/3$ случаев лакунарный инфаркт наблюдается в области внутренней капсулы, в остальных случаях – в таламусе, среднем мозге, мосту и стриатуме [63]. Для рецидивирующих стволовых стереотипных ТИА используется термин «предупреждающий мостовой синдром» (pontine warning syndrome). Он характеризуется рецидивирующими эпизодами моторного или сенсорного дефицита, дизартрии или офтальмоплегии, связанными с высоким риском инфаркта в бассейне ветви базилярной артерии [65]. У пациентов с ТИА в вертебробазиллярном бассейне риск инсульта в течение 3 мес без стеноза составляет 7,2%, при наличии стеноза – 24,6% и достигает 33% в случае ИКАС [66], что также позволяет отнести данную группу больных к категории высокого / очень высокого риска.

Важность идентификации ТИА высокого риска или малого ИИ объясняется тем, что 8–16% таких пациентов переносят повторный инсульт в течение 90 дней после индексного события [67, 68]. Учитывая, что большинство инсультов происходит в первые 48–72 ч после появления сим-

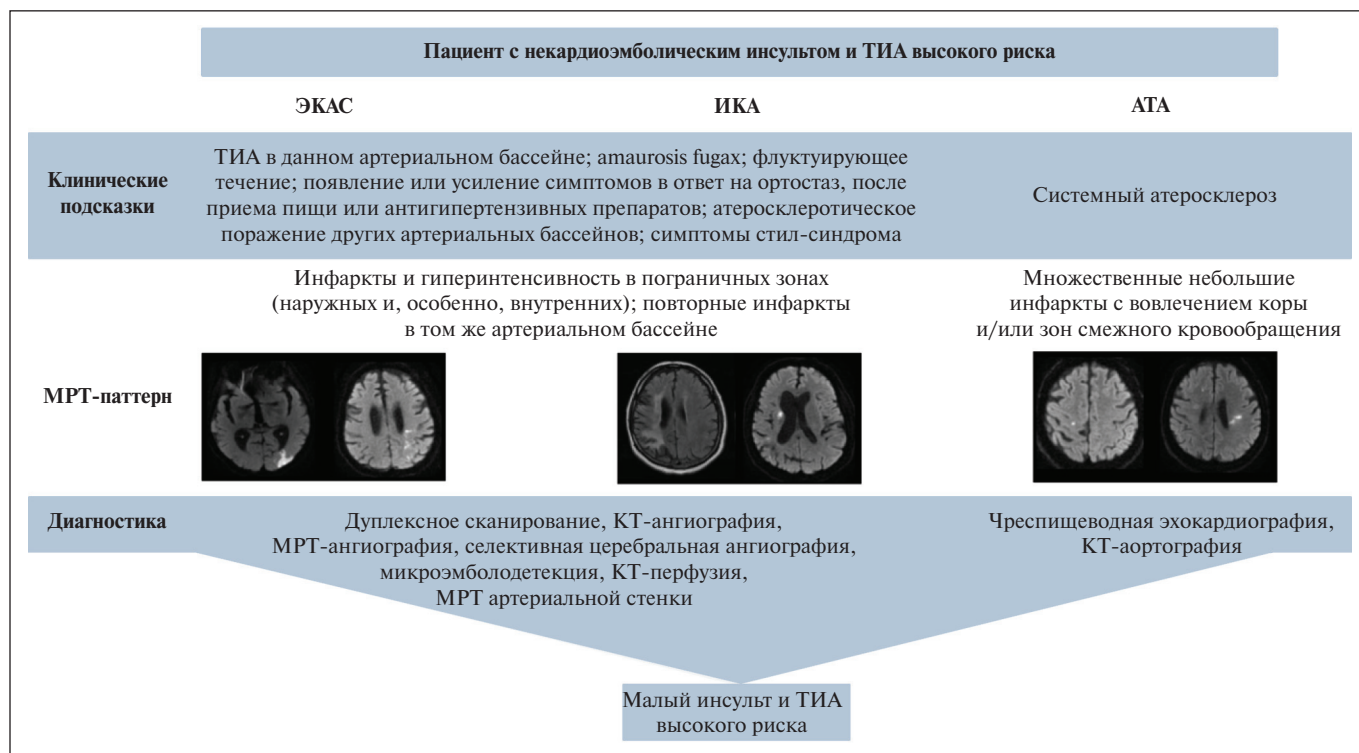


Рис. 3. Характеристика пациентов с некардиоэмболическим инсультом и ТИА высокого риска.

Малый инсульт: NIHSS $\leq 3/5$ и отсутствие инвалидизирующего неврологического дефицита (для терапевтического окна). ТИА высокого риска: ABCD2 $\geq 4/6$; ABCD3-I ≥ 8 ; ТИА в вертебробазиллярном бассейне; ТИА по типу «crescendo»; ортостатическая ТИА; ТИА по типу «limb shaking»; предупреждающий синдром внутренней капсулы; предупреждающий мостовой синдром

Fig. 3. Characteristics of patients with non-cardioembolic stroke and high-risk TIA.

Minor stroke: NIHSS $\leq 3/5$ and no disabling neurological deficit (for the therapeutic window). High risk TIA: ABCD2 $\geq 4/6$; ABCD3-I ≥ 8 ; TIA in the vertebrobasilar basin; TIA of the “crescendo” type; orthostatic TIA; TIA of the “limb shaking” type; warning syndrome of the internal capsule; warning bridge syndrome

птомов, имеется узкое «временное окно» для проведения профилактических мероприятий [69].

Заключение. Таким образом, некардиоэмболический ИИ высокого и очень высокого риска включает в себя следующие три группы пациентов: 1) пациенты с ЭКАС и тяжелым стенозом/субокклюзией/окклюзией или КТ-признаками нестабильности атеросклеротической бляшки; 2) все пациенты с ИКАС, в особенности при наличии симптомов гемодинамической компрометации или множественных инфарктов; 3) все пациенты с мобильной/изъязвленной АДА. Для своевременной идентификации данных механизмов ИИ необходимо использование клинических

и радиологических подсказок с проведением необходимого диагностического поиска (рис. 3).

Кроме того, высоким и очень высоким риском могут обладать следующие пациенты с ТИА: с результатом по шкале ABCD2 ≥ 4 баллов или по шкале ABCD3-I ≥ 8 баллов; с ТИА в вертебробазилярном бассейне, ТИА по типу «crescendo», ортостатическими ТИА, ТИА по типу «limb shaking», а также с предупреждающим капсулярным и мозговым синдромом. Отнесение пациента к одной из рассмотренных категорий требует незамедлительного назначения усиленной вторичной профилактики, о чем пойдет речь во второй части данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
- 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.)].
- 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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-4-13 (In Russ.)].
- Янишевский СН. Современные стратегии повышения эффективности и безопасности профилактики и лечения эмболического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. Возможности нейтрализующей терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):116-20. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-116-120 [Yanishevskiy SN. Current strategies to improve the efficiency and safety of prevention and treatment of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation: possibilities of neutralizing therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):116-20. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-116-120 (In Russ.)].
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Aug;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935. Epub 2021 Jun 18.
- 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. Epub 2021 May 24.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. Epub 2007 Sep 27.
- Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
- De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1294-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581058. Epub 2010 Apr 29.
- 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.)].
- Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):457-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000135154.53953.2c
- Tholen AT, de Monye C, Genders TS, et al. Suspected carotid artery stenosis: cost-effectiveness of CT angiography in work-up of patients with recent TIA or minor ischemic stroke. *Radiology*. 2010 Aug;256(2):585-97. doi: 10.1148/radiol.10091157
- Saba L, Yuan C, Hatsukami TS, et al; Vessel Wall Imaging Study Group of the American Society of Neuroradiology. Carotid Artery Wall Imaging: Perspective and Guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Feb;39(2):E9-E31. doi: 10.3174/ajnr.A5488. Epub 2018 Jan 11.
- Kamchtum-Tatuene J, Noubiar JJ, Wilman AH, et al. Prevalence of High-risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Dec 1;77(12):1524-35. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2658
- Murgia A, Erta M, Suri JS, et al. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1261. doi: 10.21037/atm-2020-cass-13
- Flaherty ML, Flemming KD, McClelland R, et al. Population-based study of symptomatic internal carotid artery occlusion: incidence and long-term follow-up. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):e349-52. doi: 10.1161/01.STR.0000135024.54608.3f. Epub 2004 Jul 1.
- Persoon S, Luitse MJ, de Borst GJ, et al. Symptomatic internal carotid artery occlusion: a long-term follow-up study. *J Neurosurg Psychiatr*. 2011 May;82(5):521-6. doi: 10.1136/jnnp.2010.208330. Epub 2010 Sep 30.
- Ларионов АА, Демин ДА, Куликова ЕА и др. Транзиторная ишемическая атака «limb shaking» у больного с субокклюзией внутренней сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):152-7. [Larionov AA, Demin DA, Kulikova EA, et al. Transient ischemic attack “limb shaking” in a patient with subocclusion of the internal carotid artery. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(3):152-7 (In Russ.)].
- Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics. *Radiographics*. 2011 Sep-Oct;31(5):1201-14. doi: 10.1148/rg.315105014

20. Manrique-Zegarra M, Garcia-Pastor A, Castro-Reyes E, et al. CT angiography for diagnosis of carotid near-occlusion: a digital subtraction angiography validation study. *Neuroradiology*. 2022 Sep;64(9):1729-35. doi: 10.1007/s00234-022-02995-w. Epub 2022 Jun 22.
21. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):502-13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
22. Psychogios M, Brehm A, Lopez-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J*. 2022 Sep;7(3):III-IV. doi: 10.1177/23969873221099715. Epub 2022 Jun 3.
23. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2396-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505776
24. Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, et al. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1,167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol*. 2006 Dec;2(4):225-30. doi: 10.3988/jcn.2006.2.4.225. Epub 2006 Dec 20.
25. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995 Jan;26(1):14-20. doi: 10.1161/01.str.26.1.14
26. Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):413-21. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30079-X
27. Bala F, Singh N, Moreau F, et al. Prevalence of Intracranial Atherosclerotic Disease in Patients with Low-Risk Transient or Persistent Neurologic Events. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022 Mar;43(3):376-80. doi: 10.3174/ajnr.A7429. Epub 2022 Feb 17.
28. Ritz K, Denswil NP, Stam OC, et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*. 2014 Oct 14;130(16):1407-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011147
29. Sun J, Feng XR, Feng PY, et al. HR-MRI findings of intracranial artery stenosis and distribution of atherosclerotic plaques caused by different etiologies. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5421-30. doi: 10.1007/s10072-022-06132-6. Epub 2022 May 26.
30. Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, et al. Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors and Current Therapy Options. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1829-65. doi: 10.1007/s12325-020-01291-4. Epub 2020 Apr 8.
31. Romano JG, Prabhakaran S, Nizam A, et al. MyRIAD Investigators. Infarct Recurrence in Intracranial Atherosclerosis: Results from the MyRIAD Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Feb;30(2):105504. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105504. Epub 2020 Dec 1.
32. Ha SH, Chang JY, Lee SH, et al. Mechanism of Stroke According to the Severity and Location of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Feb;30(2):105503. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105503. Epub 2020 Nov 30.
33. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):984-98. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0
34. Chen H, Hong H, Liu D, et al. Lesion patterns and mechanism of cerebral infarction caused by severe atherosclerotic intracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Sci*. 2011 Aug 15;307(1-2):79-85. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.012. Epub 2011 May 31.
35. El-Gammal TM, Bahnasy WS, Ragab OAA, Al-Malt AM. Cerebral border zone infarction: an etiological study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):6. doi: 10.1186/s41983-018-0008-0. Epub 2018 Apr 25.
36. Yang WJ, Wasserman BA, Zheng L, et al. Understanding the Clinical Implications of Intracranial Arterial Calcification Using Brain CT and Vessel Wall Imaging. *Front Neurol*. 2021 Jul 15;12:619233. doi: 10.3389/fneur.2021.619233. eCollection 2021.
37. Song JW, Pavlou A, Xiao J, et al. Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):193-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031480
38. Fischer U, Hsieh-Meister K, Kellner-Weldon F, et al. Symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: 3 years' prospective study. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1687-98. doi: 10.1007/s00415-020-09750-2. Epub 2020 Feb 25.
39. Prabhakaran S, Liebeskind DS, Cotsonis G, et al; MYRIAD Investigators. Predictors of Early Infarct Recurrence in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):1961-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032676. Epub 2021 Apr 19.
40. Yaghi S, Grory BM, Prabhakaran S, et al. Infarct Pattern, Perfusion Mismatch Thresholds, and Recurrent Cerebrovascular Events in Symptomatic Intracranial Stenosis. *J Neuroimaging*. 2019 Sep;29(5):640-4. doi: 10.1111/jon.12630. Epub 2019 May 21.
41. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1474-9. doi: 10.1056/NEJM199412013312202
42. Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, Yamaguchi T. Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke*. 1992 Aug;23(8):1056-61. doi: 10.1161/01.str.23.8.1056
43. Cui X, Li Y, Liu J, et al. Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2014 Aug;7(3):185-91. doi: 10.1111/jebm.12113
44. Nam HS, Han SW, Lee JY, et al. Association of aortic plaque with intracranial atherosclerosis in patients with stroke. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1184-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000238511.72927.3c
45. Kim SJ, Ryoo S, Hwang J, et al. Characterization of the infarct pattern caused by vulnerable aortic arch atheroma: DWI and multidetector row CT study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(6):549-57. doi: 10.1159/000338018. Epub 2012 Jun 8.
46. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050. Epub 2013 Jul 30.
47. Viedma-Guiard E, Guidoux C, Amarenco P, Meseguer E. Aortic Sources of Embolism. *Front Neurol*. 2021 Jan 15;11:606663. doi: 10.3389/fneur.2020.606663. eCollection 2020.
48. Vizzardi E, Gelsomino S, D'Aloia A, Lorusso R. Aortic atheromas and stroke: review of literature. *J Investig Med*. 2013 Aug;61(6):956-66. doi: 10.2310/JIM.0b013e31829cbe04
49. Wehrum T, Dragonu I, Strecker C, et al. Aortic atheroma as a source of stroke — assessment of embolization risk using 3D CMR in stroke patients and controls. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Sep 6;19(1):67. doi: 10.1186/s12968-017-0379-x
50. Harloff A, Strecker C, Dudler P, et al. Retrograde embolism from the descending aorta: visualization by multidirectional 3D velocity mapping in cryptogenic stroke. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1505-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.530030. Epub 2009 Jan 29.
51. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group; Amarenco P, Cohen A, Hommel M, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1216-21. doi: 10.1056/NEJM199605093341902
52. Guidoux C, Mazighi M, Lavalley P, et al. Aortic arch atheroma in transient ischemic attack patients. *Atherosclerosis*. 2013 Nov;231(1):124-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.025. Epub 2013 Sep 11.
53. Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, et al. Aortic Arch Atherosclerosis in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3184-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025813. Epub 2019 Sep 17.

54. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke*. 2010 Apr;41(4):661-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572883. Epub 2010 Feb 25.
55. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force; Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2500-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000878. Epub 2013 Jul 11.
56. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoA1215340. Epub 2013 Jun 26.
57. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoA1800410. Epub 2018 May 16.
58. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al; THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207-17. doi: 10.1056/NEJMoA1916870
59. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee PC, et al. Does ABCD2 score below 4 allow more time to evaluate patients with a transient ischemic attack? *Stroke*. 2009 Sep;40(9):3091-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552042. Epub 2009 Jun 11.
60. Zhao M, Wang S, Zhang D, et al. Comparison of Stroke Prediction Accuracy of ABCD2 and ABCD3-I in Patients with Transient Ischemic Attack: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Oct;26(10):2387-95. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.030. Epub 2017 Jun 21.
61. Pini R, Faggioli G, Gargiulo M, et al. The different scenarios of urgent carotid revascularization for crescendo and single transient ischemic attack. *Vascular*. 2019 Feb;27(1):51-9. doi: 10.1177/1708538118799225. Epub 2018 Sep 7.
62. Karkos CD, McMahon G, McCarthy MJ, et al. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg*. 2007 Jun;45(6):1148-54. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.005
63. He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment. *BMC Neurol*. 2019 Nov 13;19(1):285. doi: 10.1186/s12883-019-1522-0
64. Paul NL, Simoni M, Chandratheva A, Rothwell PM. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1356-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c1af8. Epub 2012 Sep 12.
65. Saposnik G, Noel de Tilly L, Caplan LR. Pontine warning syndrome. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1375-7. doi: 10.1001/archneur.65.10.1375
66. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):598-604. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.669929. Epub 2013 Feb 5.
67. Wangqin R, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors associated with 90-day recurrent stroke in patients on dual antiplatelet therapy for minor stroke or high-risk TIA: a subgroup analysis of the CHANCE trial. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jul 6;2(4):176-83. doi: 10.1136/svn-2017-000088. eCollection 2017 Dec.
68. Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1717-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505438. Epub 2008 Mar 27.
69. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000 Dec 13;284(22):2901-6. doi: 10.1001/jama.284.22.2901

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.11.2022/02.02.2023/04.02.2023

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>

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

Демин Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

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

Виноградов О.И. <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>

Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза

Грибачева И.А., Попова Т.Ф., Петрова Е.В., Звонкова А.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
Россия, 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

Хроническая цереброваскулярная патология проявляется сочетанием когнитивных, эмоциональных и вегетативных нарушений. Правильная своевременная оценка и точная диагностика эмоциональных и вегетативных расстройств и их своевременная коррекция важны в том числе и для замедления прогрессирования когнитивного дефицита.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения Мексидола, назначаемого внутривенно капельно (500 мг 1 раз в сутки) в течение 14 дней, с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней у больных среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. В открытую наблюдательную программу были включены 60 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет с ХИГМ, подтвержденной результатами нейропсихологического и нейровизуализационного обследования, которые получали Мексидол вначале внутривенно (14 сут), а затем в виде таблетированной формы – Мексидол ФОРТЕ 250 (60 сут). Пациентам проводились нейропсихологическое тестирование, оценка уровня реактивной и личностной тревожности (Шкала Spielberger–Ханина), характера вегетативного обеспечения (Шкала вегетативных реакций А.М. Вейна в модификации В.Л. Голубева), выраженности общей, психической и физической астении (опросник MFI-20) и качества жизни (опросник MOS SF-36).

Результаты. Результаты проведенного лечения позволили установить купирование астенического синдрома и вегетативных нарушений на фоне применения Мексидола. Различия носили статистически значимый характер как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,05$). Применение Мексидола сопровождалось уменьшением выраженности жалоб и субъективной симптоматики. Совокупность положительных эффектов привела к повышению показателей, характеризующих состояние качества жизни ($p < 0,05$). Лечение характеризовалось хорошей переносимостью.

Заключение. У пациентов с ХИГМ имеются значительные эмоциональные, вегетативные и астенические нарушения. Применение Мексидола позволяет уменьшить выраженность указанных нарушений, что дает основание рекомендовать его для лечения таких больных.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; артериальная гипертензия; атеросклероз; когнитивные нарушения; вегетативные нарушения; астения; Мексидол; Мексидол ФОРТЕ 250.

Контакты: Ирина Алексеевна Грибачева; irengri@mail.ru

Для ссылки: Грибачева ИА, Попова ТФ, Петрова ЕВ, Звонкова АВ. Возможности мультимодальной нейропротекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-19-26

Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis

Gribacheva I.A., Popova T.F., Petrova E.V., Zvonkova A.V.

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk
52, Krasny Pros., Novosibirsk 630099, Russia

Chronic cerebrovascular pathology is manifested by a combination of cognitive, emotional and autonomic disorders. Correct and timely assessment and accurate diagnosis of emotional and autonomic disorders and their timely correction are important, among other things, for slowing down the progression of cognitive deficits.

Objective: to study the efficacy and safety of Mexidol administered intravenously by drip infusion (500 mg 1 time per day) for 14 days, followed by oral administration of the drug Mexidol FORTE 250 at a dose of 250 mg 3 times a day for 60 days in middle-aged patients with chronic cerebral ischemia (CCI) on the background of arterial hypertension and atherosclerosis.

Material and methods. The open observational program included 60 patients aged 45 to 59 years with CCI, confirmed by the results of a neuropsychological and neuroimaging examination. Patients received Mexidol first intravenously (14 days), and then orally in pills – Mexidol FORTE 250 (60 days). Patients underwent neuropsychological testing, assessment of the level of reactive and personal anxiety (Spielberger–Khanin scale), of vegetative dysfunction (A.M. Wayne's autonomic response scale modified by V.L. Golubev), of the severity of general, mental and physical asthenia (MFI-20) and quality of life (MOS SF-36 questionnaire).

Results. The results of the treatment made it possible to establish relief of asthenic syndrome and vegetative dysfunction on the background of Mexidol use. The differences were statistically significant both when comparing with the baseline and with the comparison group ($p < 0.05$). The

use of Mexidol was accompanied by a decrease in the severity of complaints and subjective symptoms. The combination of positive effects led to an increase in indicators of quality of life ($p < 0.05$). The treatment was well tolerated.

Conclusion. Patients with CCI have significant emotional, vegetative and asthenic disorders. The use of Mexidol can reduce the severity of these disorders, which gives reason to recommend it for the treatment of such patients.

Keywords: chronic cerebral ischemia; arterial hypertension; atherosclerosis; cognitive impairment; vegetative disorders; asthenia; Mexidol; Mexidol FORTE 250.

Contact: Irina Alekseevna Gribacheva; irengri@mail.ru

For reference: Gribacheva IA, Popova TF, Petrova EV, Zvonkova AV. Possibilities of multimodal neuroprotection in patients with chronic cerebral ischemia on the background of arterial hypertension and atherosclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-19-26

На сегодняшний день считается, что скорость биологического старения определяется накоплением в организме клеточных повреждений и эти процессы зависят как от имеющихся факторов риска, так и от факторов внешней среды. Так, в возрасте 50–59 лет 36% пациентов имеют два-три заболевания, причем проявления одного могут делать менее выраженными симптомы другого. Факторами риска развития и прогрессирования хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) являются артериальная гипертензия, атеросклероз, усиленное тромбообразование. В последнее время особое внимание уделяется роли хронической церебральной венозной дисфункции и метаболического синдрома, распространенность которого в индустриально развитых странах среди лиц старше 30 лет составляет до 20%, а среди лиц старше 50 лет – 44% [1]. Патология церебральных сосудов может приводить как к острым нарушениям мозгового кровообращения, так и к ХИГМ [2–4]. Часто повторные инсульты и ХИГМ наблюдаются одновременно, приводя к нарастанию неврологического дефицита и когнитивным нарушениям (КН) [5, 6].

Особое место среди клинических проявлений ХИГМ занимают КН. В последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности КН не только у пожилых, но и среди лиц среднего возраста. У больных с цереброваскулярной патологией КН развиваются вследствие повторных инсультов, прогрессирования ХИГМ, а также их сочетания, представляя собой одну из основных причин инвалидизации и дезадаптации пациентов [7–9]. Снижение мозгового кровотока, нарастание эндотелиальной дисфункции и метаболические расстройства приводят к формированию неврологического дефицита, и прежде всего КН. Диагностика причины КН затруднена вследствие наличия смешанных форм [10, 11]. Поражение артерий малого калибра приводит к вовлечению прежде всего лобных долей головного мозга, которые играют ключевую роль в формировании КН [12–14]. Выраженность КН может значительно варьировать в зависимости от стадии процесса и тяжести основного сосудистого заболевания. В настоящее время все больше внимания привлекают додементные формы КН, что отражает тенденцию в современной нейропсихологии к их максимально ранней диагностике и терапии [8, 14]. КН, как правило, сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами, в основе которых лежит вторичная дисфункция головного мозга [15, 16]. Именно данный вид нарушений обуславливает неспецифические жалобы на головную боль, тяжесть в голове, несистемное головокружение, повышенную утомляемость. Более выраженные нару-

шения могут сопровождаться эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, неадекватностью поведения [7, 10, 16].

Основные подходы к патогенетической терапии ХИГМ направлены на устранение факторов риска цереброваскулярной патологии. Одним из терапевтических направлений, увеличивающих комплаентность пациентов с уменьшением риска развития нежелательных явлений, может быть применение лекарственных препаратов с мультимодальной и модулирующей направленностью [17]. Одним из них является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, он не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксикантной активностью, а также гипогликемическим и антиагрегантным эффектами, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп лекарственных средств, используемых для патогенетической коррекции ХИГМ. Препарат также обеспечивает активацию энергетического обмена в нейроне с прямым воздействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [17].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом у больных среднего возраста с ХИГМ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Материал и методы. Наблюдались 60 пациентов с ХИГМ (возраст от 45 до 59 лет; 30 пациентов – основная группа, 30 – контрольная группа).

Критерии включения: 1) возраст от 45 до 59 лет; 2) диагноз ХИГМ, верифицированный при нейропсихологическом и нейровизуализационном обследовании; 3) отсутствие острого нарастания неврологического дефицита и КН в течение заболевания не менее месяца до скрининга; 4) наличие у пациентов артериальной гипертензии, атеросклероза; 5) отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейродегенерационного и антиоксидантного действия на протяжении 3 мес до включения в исследование.

Критерии невключения: 1) травматические, воспалительные и другие заболевания центральной нервной системы со стойким остаточным неврологическим дефицитом; 2) перенесенный инсульт с выраженным неврологическим дефицитом; 3) алкогольная и/или наркотическая зависимость; 4) психические заболевания; 5) непереносимость компонентов препарата Мексидол.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Пациенты основной группы (n=30) наряду с базисной терапией (антигипертензивные, липидоснижающие и сахароснижающие препараты) получали Мексидол внутривенно капельно (500 мг) 1 раз в сутки в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом) с последующим пероральным приемом препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). Пациенты контрольной группы (n=30) получали только базисную терапию.

Группы сопоставимы по возрастному и половому составу. В основной группе было 14 (46,7%) мужчин и 16 (53,3%) женщин, средний возраст – 53,82±4,17 года (медиана – 51 год; мода – 53 года); в контрольной группе – 12 (43,3%) мужчин и 18 (56,7%) женщин, средний возраст – 54,62±5,21 года (медиана – 52 года; мода – 54 года), трудовую деятельность на момент исследования продолжали 24 (86,7%) пациента основной группы и 23 (83,3%) – контрольной группы (p>0,05).

Состояние пациентов оценивали во время трех визитов: визит 1 – оценка соответствия критериям включения/невключения с последующим включением в исследование, визит 2 – после окончания внутривенного введения Мексидола, визит 3 – 75–80-е сутки от момента начала терапии (после окончания приема препарата Мексидол ФОРТЕ 250).

Нейропсихологическое тестирование для оценки состояния когнитивных функций включало Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), тесты литеральных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов; оценка уровня реактивной и личностной тревожности проводилась по шкале Ch.D. Spielberger в модификации Ю.А. Ханина (Шкала Спилберга–Ханина, ШСХ), вегетативного обеспечения – по Шкале вегетативных реакций А.М. Вейна в модификации В.Л. Голубева (ШВР) [10, 18, 19]. Оценка выраженности общей, психической и физической астении проводилась на основании опросника MFI-20, качества жизни – опросника MOS SF-36.

Статистический анализ данных.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica for Windows, v.10.0. Для проверки гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному распределению Гаусса–Лапласа проводили сравнение средних (M – среднего арифметического, Me – медианы,

Мо – моды) с использованием критериев Колмогорова–Смирнова (K-S) и Лиллиефорса (Lilliefors). Результаты проверки нормальности распределения указывали, что абсолютное большинство показателей не имели нормального распределения в клинических группах. Для последующего анализа количественных показателей использовались непараметрические статистические оценки и методы анализа. Данные представляли в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [25-го; 75-го перцентилей]). Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В процессе лечения по ряду изучавшихся показателей была отмечена четкая положительная динамика, причем в основной группе изменения чаще носили статистически значимый характер (табл. 1). В основной группе статистически значимо уменьшались частота выявляемых жалоб, выраженность ситуативной и личностной тревожности.

На фоне проведенной терапии отсутствовали статистически значимые различия результатов выполнения нейропсихологических тестов во время визитов 1, 2 и 3 между двумя группами (табл. 2). Также между основной и контрольной группами отсутствовали статистически значимые различия показателей во время визитов 2 и 3 по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1. *Динамика жалоб и неврологической симптоматики в обследованных группах*

Table 1. *Dynamics of complaints and neurological symptoms in the examined groups*

Показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Жалобы, n (%):				
нарушение концентрации внимания	26 (86,7)	24 (80,0)	13 (43,3)*	19 (63,3)*
трудности при переключении	23 (76,7)	22 (73,3)	12 (40,0)*	17 (56,6)*
неустойчивость настроения	28 (93,3)	28 (93,3)	11 (36,7)*	23 (76,7)
нарушение сна	23 (76,7)	22 (73,3)	13 (43,3)*	18 (60,0)
снижение памяти	26 (86,7)	28 (93,3)	14 (46,7)	18 (60,0)
быстрая физическая и психическая истощаемость	27 (90,0)	28 (93,3)	7 (23,3)*	20 (66,7)
головная боль	23 (76,7)	22 (73,3)	7 (23,3)*	17 (56,7)
сердцебиение / неприятные ощущения в области сердца	21 (70,0)	20 (66,7)	5 (16,7)*	17 (56,7)
ощущения нехватки воздуха, внутренней дрожи	19 (63,3)	18 (60,0)	4 (13,3)*	16 (53,3)
Неврологические синдромы, n (%):				
рассеянная неврологическая симптоматика	28 (93,3)	29 (96,7)	18 (60,0)	20 (66,7)
вестибуло-атактический	13 (43,3)	14 (46,7)	6 (20,0)*	12 (40,0)
пирамидный	8 (26,7)	7 (23,3)	6 (20,0)	6 (20,0)
чувствительные расстройства	10 (33,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
мозжечковый	8 (26,7)	7 (23,3)	2 (6,7)*	5 (16,7)
псевдобульбарный	7 (23,3)	8 (26,7)	4 (13,3)*	7 (23,3)
Показатели реактивной и личностной тревожности, ШСХ, Me [25-й; 75-й перцентили]:				
реактивная тревожность	43 [41; 45]	42 [40; 45]	32 [31; 34]*	40 [39; 43]
личностная тревожность	33 [32; 55]	32 [32; 33]	22 [21; 23]*	30 [29; 33]

Примечание. * – различия статически значимы по сравнению с исходными, p<0,05.

Во время визита 1 между группами отсутствовали статистически значимые различия выраженности астенического синдрома, вегетативных и тревожных проявлений

Таблица 2. *Динамика когнитивных и зрительно-пространственных функций в обследованных группах, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *Dynamics of cognitive and visual-spatial functions in the examined groups, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
МоСА-тест, баллы	26 [22; 28]	26 [23; 28]	28 [24; 29]	27 [24; 27]
Тест литеральных ассоциаций, n	18 [15; 19]	18 [15; 19]	19 [17; 19]	18 [16; 19]
Тест категориальных ассоциаций, n	18 [14; 19]	17 [15; 18]	19 [16; 20]	18 [16; 19]
Тест рисования часов, баллы	9 [8; 9]	9 [7; 9]	10 [8; 10]	9 [8; 9]

Таблица 3. *Исходная выраженность астенического синдрома, вегетативных и тревожных расстройств у обследованных больных, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *Initial severity of asthenic syndrome, vegetative and anxiety disorders in the examined patients, points, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	Группы		P _{N-K}
	основная	контрольная	
MFI-20:			
общая астения	17 [14; 19]	18 [15; 19]	>0,05
психическая астения	18 [15; 22]	18 [14; 20]	>0,05
физическая астения	17 [15; 21]	18 [13; 23]	>0,05
Вегетативные нарушения, ШВР:			
оценка пациентом	24 [21; 25]	25 [22; 26]	>0,05
оценка врачом	28 [24; 31]	28 [25; 33]	>0,05

Примечание. P_{N-K} – различия между группами, определяемые по методу Newman–Keuls (здесь и в табл. 4, 5).

Таблица 4. *Выраженность астенического синдрома, вегетативных и тревожных расстройств у обследованных больных после лечения, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 4. *Severity of asthenic syndrome, autonomic and anxiety disorders in the examined patients after treatment, points, Me [25th; 75th percentiles]*

Показатели	Группы		P _{N-K}
	основная	контрольная	
MFI-20:			
общая астения	6 [5; 9]	17 [15; 18]	<0,05
психическая астения	5 [5; 8]	18 [16; 19]	<0,05
физическая астения	5 [4; 10]	17 [14; 21]	<0,05
Вегетативные нарушения, ШВР:			
вегетативные нарушения (заполнено пациентом)	15 [13; 21]	24 [22; 25]	<0,05
вегетативные нарушения (заполнено врачом)	17 [14; 21]	27 [25; 31]	<0,05

(табл. 3). На фоне проведенного лечения у пациентов основной группы имело место статистически значимое уменьшение выраженности вегетативного дисбаланса (ШВР) по сравнению с данными, полученными во время визита 1 ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе соответствующие показатели остались практически неизменными к визиту 3. Имела место прямая корреляционная связь между показателями по ШВР, установленными больными и врачом ($r = 0,83$; $p = 0,0031$). Полученные данные свидетельствуют о том, что вегетативные расстройства являются актуальными для пациентов среднего возраста с ХИГМ, при этом они эффективно корректируются приемом Мексидола, что подтверждает наличие у препарата выраженного вегетостабилизирующего эффекта (табл. 4, см. табл. 3).

Исходная выраженность астении не различалась между группами. У больных основной группы имело место ее уменьшение к визиту 3 ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, см. табл. 3, 4). В контрольной группе значения указанного показателя оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения, при этом во время визита 3 различия между группами носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Астенический синдром в сочетании с вегетативными нарушениями и тревожным расстройством оказали негативное влияние на показатели качества жизни обследованных пациентов, которые существенно улучшились в основной группе на фоне проводимого лечения во время визита 3 как по сравнению с исходным уровнем, так и при сопоставлении с контрольной группой (табл. 5). Полученные данные подтверждают мультимодальные эффекты препарата Мексидол, которые в конечном итоге оказывают позитивное влияние на качество жизни.

Во время исследования побочных явлений, повлекших за собой отказ от применения Мексидола или Мексидола Форте 250, зарегистрировано не было, отмечена хорошая переносимость препарата и достигнута полная комплаентность в лечении.

Обсуждение. У больных с цереброваскулярной патологией сочетание когнитивных, эмоционально-аффективных и вегетативных нарушений приводит к дополнительному усугублению нарушений памяти, внимания,

динамики психических процессов. Поэтому правильная и своевременная оценка и точная диагностика эмоциональных и вегетативных расстройств и их лечение важны в том числе и для предупреждения КН [10, 11].

Клеточные и молекулярные маркеры «старееющего мозга» значительно различаются в разных отделах мозга вследствие вовлечения в патологический процесс различных нейромедиаторных систем, что снижает функциональные возможности мозга, уровень его пластичности и адаптационный потенциал в целом. Наступают существенные молекулярные, структурные, функциональные сдвиги в отдельных структурах лимбической системы, что нарушает интегративную деятельность мозга. Метаболическое обеспечение физиологических процессов осуществляется с изменениями кровообращения, дыхания, обмена веществ и других процессов, которые регулируются вегетативным отделом нервной системы. Нарушение скорости и эффективности вегетативных рефлексов при ХИГМ связано со снижением силы и подвижности нервных процессов, с изменениями в гипоталамической области, а также со сдвигами в различных структурах вегетативной нервной системы [1]. Вследствие этого функциональные расстройства нервной системы часто обнаруживаются на разных стадиях ХИГМ.

Психовегетативные расстройства неустойчивы, волнообразны, т. е. имеют те же особенности, что и само заболевание [11]. Перечисленные нарушения в виде невротических расстройств, депрессии, ипохондрии, тревожно-фобических расстройств сопровождаются возникновением проблем в сфере физической и социальной адаптации. Первые симптомы астенического синдрома, проявляющегося снижением работоспособности, ухудшением переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенной утомляемостью, КН нейродинамического типа, выявляются на самых ранних этапах ХИГМ, нарастая с течением времени, при этом отмечается зависимость выраженности клинических проявлений астении от возраста больных: чем старше пациенты, тем больше субъективных жалоб выявляется.

Проведенное нами исследование явилось фрагментом наблюдательной программы «Изучение эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза». В ходе исследования установлено значительное положительное действие препарата на эмоциональное состояние пациентов с ХИГМ, выраженность астенического синдрома, а также имеющуюся субъективную и объективную неврологическую симптоматику. Мексидол зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Эффективность

и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом были оценены в ходе клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта [19]. При терапии Мексидолом показано значимое уменьшение симптомов и функциональных нарушений. На момент окончания терапии неврологический дефицит был значимо ниже в группе терапии Мексидолом при тестировании по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии Мексидолом отмечено у пациентов с сахарным диабетом (СД): она способствовала значимому улучшению качества жизни уже начиная со 2-го визита. Подавляющее большинство пациентов, получавших Мексидол, отмечали, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, они не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии [19].

Эти данные получили подтверждение при исследовании эффективности и безопасности длительной последовательной терапии Мексидолом в различных возрастных группах пациентов: младше 60 лет, 60–75 и 76–90 лет, в том числе у пациентов 60–75 лет с СД [20]. Было показано, что прием Мексидола на фоне базисной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде по основному критерию эффективности (тестирования по Модифицированной шкале Рэнкина) на момент окончания курса терапии показал большую эффективность по сравнению с плацебо: в популяции PP (per patient) – у пациентов 60–75 лет, в том числе у пациентов с СД, в популяции ITT (intention to treat) – у пациентов 60–75 лет с СД и пациентов 76–90 лет, что свидетельствует о повышении уровня их жизнедеятельности. На фоне терапии Мексидолом статистически значимо по сравнению с плацебо повысился уровень повседневной ак-

Таблица 5. Оценка показателей качества жизни на момент окончания лечения у больных двух групп, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Assessment of quality of life indicators at the end of treatment in patients of two groups, points, Me [25th; 75th percentiles]

Показатели	Группы		P _{N-к}
	основная	контрольная	
Физическое здоровье:			
физическое функционирование	62 [53; 69]	45 [37; 49]	<0,0001
ролевое физическое функционирование	61 [58; 64]	43 [39; 47]	<0,0001
боль	89 [85; 91]	84 [81; 86]	>0,5
общее здоровье	77 [72; 81]	69 [65; 73]	<0,0001
жизнеспособность	83 [78; 84]	71 [67; 74]	<0,0001
Психологическое здоровье:			
социальное функционирование	91 [84; 96]	79 [75; 83]	<0,0001
ролевое эмоциональное функционирование	90 [85; 94]	71 [64; 76]	<0,0010
психическое здоровье	94 [89; 97]	77 [73; 81]	<0,0001
Суммарный показатель физического здоровья	91 [86; 97]	80 [79; 89]	<0,0010
Суммарный показатель психологического здоровья	92 [87; 97]	79 [75; 83]	<0,001

тивности, который оценивался с помощью Индекса Бартел у пациентов 60–75 лет с СД [20, 21].

Нами не отмечено существенного влияния лечения Мексидолом на состояние когнитивных функций у пациентов с ХИГМ. Это может быть обусловлено тем, что в исследовании были включены пациенты с изначально достаточно высокими показателями выполнения нейропсихологических тестов и отсутствием КН. Вместе с тем положительная динамика в коррекции КН на фоне длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 была отмечена и в исследовании МЕМО [22]. Положительный эффект имел нарастающий характер при оценке по всем использованным для оценки КН опросникам. Следовательно, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИГМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИГМ является важным аргументом в пользу того, что терапия Мексидолом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением. Наиболее значимые преимущества Мексидола над плацебо у пациентов в возрасте 40–60 и 61–75 лет были отмечены при проведении субанализа; у пациентов в возрасте 76–90 лет преимущество Мексидола над плацебо (либо тенденция к преимуществу) отмечено только для теста замены цифровых символов, шкал тревоги Бека и Тинетти, что, наиболее вероятно, связано с малым размером выборки.

Таким образом, в исследовании МЕМО подтверждена эффективность длительной последовательной терапии Мексидолом в отношении КН, эмоциональных и двигательных нарушений у пациентов с ХИГМ различных возрастных групп. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов разного возраста с ХИГМ [22, 23].

В результате нашего исследования отмечено значительное уменьшение выраженности вегетативных нарушений у пациентов, получавших терапию Мексидолом. Это подтверждает данные о существующих молекулярных, структурных, функциональных сдвигах в структурах лимбической системы при ХИГМ, что нарушает интегративную де-

ятельность мозга, регуляцию гомеостаза. Вегетативные функции достигают своего оптимального уровня более медленно, и готовность организма к предстоящей деятельности снижается. Описанное нарушение вегетативных условных рефлексов связано со снижением силы и подвижности нервных процессов, с изменениями в гипоталамической области, а также со сдвигами деятельности различных структур вегетативной нервной системы [1].

Заключение. Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что пациентам с ХИГМ в целях повышения эффективности лечения рекомендована последовательная терапия оптимальными дозами Мексидола: начинать лечение следует с инъекционной формы препарата, по 500 мг/сут в течение 14 сут (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта). В целях профилактики прогрессирования КН у пациентов с ХИГМ, а также принимая во внимание волнообразный характер обострений, рекомендовано курсовое применение препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии (от раствора к таблеткам) не менее двух раз в год. Наши данные соответствуют результатам проведенных ранее исследований [17, 18].

Данные проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали мультимодальные эффекты препарата Мексидол: антиамнестический, ноотропный, антиоксидантный, противоастенический, анксиолитический, вегетостабилизирующий, — которые в конечном итоге оказывают влияние на качество жизни как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, основанную на его субъективном восприятии. В связи с выявленными эффектами препарата его применение целесообразно рекомендовать на всех этапах развития заболевания, начиная с самых ранних проявлений ХИГМ, которые, как правило, недооцениваются врачами.

Необходимо учитывать и те аспекты качества жизни, которые связаны не только с нарушением функции в результате болезни, но и с нарушением бытовой и социальной адаптации и могут рассматриваться как интегральная характеристика, на которую надо ориентироваться при оценке эффективности лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Москва; 2018. 189 с. [Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. *Khronicheskaya tserebrovaskulyarnaya nedostatochnost' (faktory riska, patogenez, klinika, lecheniye)* [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)]. Moscow; 2018. 189 p. (In Russ.).]
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7 (In Russ.).]
3. Пышкина ЛИ, Абиева АР, Ясаманова АН и др. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;9(2):24-9. doi: 10.17116/jneuro20181180928 [Pyshkina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, et al. The course of cerebrovascular pathology in patients with carotid artery stenosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;9(2):24-9. doi: 10.17116/jneuro20181180928 (In Russ.).]
4. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-6.

- [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):21-6 (In Russ.).]
5. Liu W. Influence of amyloid- β on cognitive decline after stroke. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3074-80. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.010449. Epub 2015 Sep 17.
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
7. Кутлубаев МА, Ахмадеева ЛР. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):43-7. doi: 10.17116/jnevro20161163243-47 [Kutlubayev MA, Akhmadeeva LR. Pathological fatigue and fatigability after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3-2):43-7. doi: 10.17116/jnevro20161163243-47 (In Russ.).]
8. Парфенов ВА, Рыжак АА, Старчина ЮА. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией. *Неврологический журнал*. 2006;6(1):47-52. [Parfenov VA, Ryzhak AA, Starchina YuA. Cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2006;6(1):47-52 (In Russ.).]
9. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;8(5):45-51. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive disorders – clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2007;8(5): 45-51 (In Russ.).]
10. Вейн АМ. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА; 1998. 752 с. [Vein AM. *Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye* [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: MIA, 1998. 752 p. (In Russ.).]
11. Голубев ВЛ. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей и научных работников. Москва: МИА; 2010. 638 с. [Golubev VL. *Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye: rukovodstvo dlya vrachey i nauchnykh rabotnikov* [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment: a guide for doctors and researchers]. Moscow: MIA; 2010. 638 p. (In Russ.).]
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(1):36-43. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(1):36-43 (In Russ.).]
13. Захаров ВВ. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. *Русский медицинский журнал*. 2008;(12):1645-9. [Zakharov VV. Principles of management of patients with cognitive impairment without dementia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008;(12):1645-9 (In Russ.).]
14. Кадыков АС, Шахпаронова НВ, Манвелова ЛС. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Москва; 2006. 221 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV, Manvelova LS. *Khronicheskiye sosudistyye zabolevaniya golovnoy mozga (distirkulyatornaya entsefalopatiya)* [Chronic vascular diseases of the brain (dyscirculatory encephalopathy)]. Moscow; 2006. 221 p. (In Russ.).]
15. Левин ОС, Голубева ЛВ. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006;(3):106-12. [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of moderate cognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium Medicum*. 2006;(3):106-12 (In Russ.).]
16. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):39-45. doi: 10.17116/jnevro201911909139 [Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):39-45. doi: 10.17116/jnevro201911909139 (In Russ.).]
17. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28-31. doi: 10.17116/jnevro20161164129-31 [Antipenko EA, Deryugina AV, Gustov AV. Systemic stress limiting effect of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28-31. doi: 10.17116/jnevro20161164129-31 (In Russ.).]
18. Кадыков АС, Манвелова ЛС. Тесты и шкалы в неврологии. Москва; 2015. 220 с. [Kadykov AS, Manvelova LS. *Testy i shkaly v nevrologii* [Tests and scales in neurology]. Moscow; 2015. 220 p. (In Russ.).]
19. Белова АН. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. Москва: Антидор; 2004. 188 с. [Belova AN. *Shkaly, testy, oprosniki v nevrologii i neyrokhirurgii* [Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery]. Moscow: Antidor; 2004. 188 p. (In Russ.).]
20. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-67. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.).]
21. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЭА, Ткачева ОН и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 [Stakhovskaya LV, Mkhitarayan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 (In Russ.).]
22. Федин АИ, Захаров ВВ, Чуканова ЕИ и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117 [Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. doi: 10.17116/jnevro20211211117 (In Russ.).]

23. Журавлева МВ, Васюкова НС, Архипов ВВ и др. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией

головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(11):1-11.
doi: 10.17116/jnevro20221221111
[Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Arkhipov VV, et al. Results of clinical studies of the efficacy

and safety of the use of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(11):1-11.
doi: 10.17116/jnevro20221221111 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.01.2023/09.03.2023/10.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Векторфарм». 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 Vectorpharm. 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.

Грибачева И.А. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>
Попова Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-8477-7746>
Петрова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-3839-655X>
Звонкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8381-1911>

Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии

Наумова Г.И.¹, Власов П.Н.², Прусакова О.И.³, Усольцева А.А.⁴, Шнайдер Н.А.^{4,5}, Дмитренко Д.В.⁴

¹Центр пароксизмальных состояний УЗ «Витебский областной клинический диагностический центр», Витебск, Республика Беларусь; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь; ⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Республика Беларусь, 210023, Витебск, 1-я ул. Доватора, 2; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ³Республика Беларусь, 210009, Витебск, просп. Фрунзе, 27; ⁴Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁵Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Цель исследования – проанализировать особенности течения эпилепсии у женщин после отмены препаратов вальпроевой кислоты (ВК) во время беременности.

Материал и методы. Исследование проведено в центре пароксизмальных состояний УЗ «Витебский областной диагностический центр». В исследование включено 58 женщин, страдающих эпилепсией и родивших в 2018–2020 гг., использован также проспективный анализ по данным Российского регистра беременности и эпилепсии (РРБЭ). Оцениваемая группа включала 112 женщин с эпилепсией, которые на момент зачатия принимали ВК. В 16,1% случаев (n=18 из 112) ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 83,9% случаев (n=94) продолжена терапия препаратами ВК. Проведен анализ частоты эпилептических приступов в зависимости от использования ВК на протяжении беременности для каждого триместра и для всей беременности в целом.

Результаты. По данным Витебского областного диагностического центра, препараты ВК принимали 32 из 58 (55,2%) пациенток, у всех в структуре эпилептических приступов регистрировались генерализованные судорожные приступы. Семь из 32 пациенток (21,8%) получали ВК в дозе <700 мг/сут; 10 (31,3%) – 700–1000 мг/сут, 15 (46,9%) – 1000–1500 мг/сут. Препараты ВК отменены в двух случаях, из них с развитием тонико-клонических приступов – у одной пациентки. По данным РРБЭ, в 9 из 65 (13,8%) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 55 из 65 (84,6%) случаев продолжена терапия препаратами ВК, в одном случае проведена замена препарата. Число женщин с эпилепсией, принимающих ВК во время беременности, снизилось с 38,9% (275 из 707) в 2017 г. до 24,9% (112 из 450) к январю 2023 г. По данным РРБЭ, у большинства пациенток продолжена терапия ВК на протяжении гестации, если беременность наступила на фоне приема данного противоэпилептического препарата. Зарегистрирован высокий удельный вес назначения препаратов ВК пациенткам с фокальной эпилепсией – 58,9% (66 из 112) с продолжением терапии ВК на протяжении беременности в 61,7% случаев. Среди пациенток с генерализованной формой эпилепсии препараты ВК принимали 36,6% (41 из 112). Большинство пациенток (35,1%; 33 из 94) продолжили прием ВК на протяжении всей гестации. Около половины пациенток принимали ВК в дозе >700 мг/сут в I триместре и на протяжении всей гестации. Статистически значимых различий в частоте тонико-клонических и других типов эпилептических приступов во время беременности у пациенток, отменивших ВК и продолжавших терапию, по данным РРБЭ не выявлено.

Заключение. Необходимы дальнейшие проспективные и контролируемые исследования с большим размером выборки, чтобы выработать наиболее эффективную и безопасную стратегию отмены препаратов ВК.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; беременность; эпилепсия; противоэпилептические препараты; генерализованные тонико-клонические приступы.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Наумова ГИ, Власов ПН, Прусакова ОИ, Усольцева АА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-27-33

Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy

Navumava H.I.¹, Vlasov P.N.², Dmitrenko D.V.⁴, Prusakova A.I.³, Usoltseva A.A.⁴, Shnayder N.A.^{4,5}

¹Center of paroxysmal conditions, Vitebsk Regional Clinical Diagnostic center, Vitebsk, Belarus; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Vitebsk State Medical University Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus; ⁴Prof. V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁵V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹2, The 1st Dovatora St., Vitebsk 210023, Vitebsk, Belarus; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia;

³27, Frunze Ave, Vitebsk 210009, Belarus; ⁴1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁵3, Bekhtereva St., Russia, St. Petersburg 192019, Russia

Objective: to analyze the course of epilepsy in women after withdrawal of valproic acid (VA) during pregnancy.

Material and methods. The study was conducted in the Center of paroxysmal conditions of Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center. The study included 58 women with epilepsy who gave birth in 2018–2020; a prospective analysis was also done using the Russian Register of Pregnancy and Epilepsy (RRPE) data. The study group included 112 women with epilepsy who were taking VA at the time of conception. In 16.1% of cases ($n=18$ out of 112) VA was discontinued in the first trimester (withdrawal group), in 83.9% of cases ($n=94$) VA therapy was continued. We analyzed the frequency of epileptic seizures depending on the use of VA during pregnancy for each trimester and for the entire pregnancy as a whole.

Results. According to the Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center, 32 out of 58 (55.2%) patients took VA, all of them had generalized tonic-clonic seizures in the structure of epileptic seizures. Seven of 32 patients (21.8%) received VA at a dose of <700 mg/day; 10 (31.3%) – 700–1000 mg/day, 15 (46.9%) – 1000–1500 mg/day. VA was canceled in two cases, in one of them a tonic-clonic seizure developed. According to the RRPE data, in 9 out of 65 (13.8%) cases VA was discontinued in the first trimester (withdrawal group), in 55 out of 65 (84.6%) cases the therapy with VA was continued, and in one case – the drug was changed. The number of women with epilepsy taking VA during pregnancy has decreased from 38.9% (275 out of 707) in 2017 to 24.9% (112 out of 450) by January 2023. According to the RRPE, the majority of patients continued VA therapy during gestation if pregnancy occurred while taking this antiepileptic drug. A high fraction of prescribing VA in patients with focal epilepsy was registered – 58.9% (66 out of 112) with continuation of VA therapy during pregnancy in 61.7% of cases. Among patients with generalized form of epilepsy, VA drugs were taken by 36.6% (41 out of 112). The majority of patients (35.1%; 33 of 94) continued to take VA throughout the entire gestation. About half of the patients took VA at a dose of >700 mg/day in the first trimester and throughout gestation. There were no statistically significant differences in the frequency of tonic-clonic and other types of epileptic seizures during pregnancy in patients who canceled VA and continued therapy, according to RRPE.

Conclusion. Further prospective and controlled studies with large sample sizes are needed to determine the most effective and safe strategy for VA withdrawal.

Keywords: valproic acid; pregnancy; epilepsy; antiepileptic drugs; generalized tonic-clonic seizures.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Navumava HI, Vlasov PN, Dmitrenko DV, Prusakova AI, Usoltseva AA, Shnayder NA. Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-27-33

Возросшая доступность информации для населения, внедрение новых противоэpileптических препаратов (ПЭП), существенно улучшающих качество жизни пациентов, обеспеченность современным медицинским оборудованием, позволяющим отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности, привели к увеличению числа беременностей и родов у женщин с эпилепсией [1–3].

Вальпроевая кислота (ВК) является ПЭП широкого спектра действия и эффективна против большинства типов эпилептических приступов. Применение ВК целесообразно при генерализованных эпилепсиях, для которых альтернативные варианты лечения немногочисленны и часто менее эффективны [4].

В последние годы появилось большое количество сообщений о риске применения препаратов ВК у женщин детородного возраста, особенно во время беременности [5]. Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) и Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ), применение ВК противопоказано: в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения, что может побудить врачей рассмотреть вопрос об отмене или замене ВК в течение беременности. Такая стратегия является дискуссионной, поскольку возможные преимущества сокращения сроков тератогенного действия сомнительны, в то время как риск потери контроля над эпилептическими приступами может оказаться значительным [4, 6]. С одной стороны, судороги могут являться симптомом эклампсии, одного из самых опасных осложнений беременности. С другой стороны, та-

кие осложнения эпилепсии, как увеличение частоты приступов, кластер или серия эпилептических приступов, эпилептический статус, требуют неотложной терапии и потенцируют летальный исход в данной группе пациентов. В недавних исследованиях акцентируется внимание на рисках для матери, связанных с эпилептическими приступами во время беременности. Указанные факторы могут стать одной из причин гибели плода [7, 8]. Опрос, проведенный в 2014 г. в Великобритании, установил число случаев смерти, связанных с эпилепсией, во время или вскоре после беременности с частотой 1:1000, что примерно в десять раз выше, чем материнская смертность среди населения в целом [7].

Другое исследование 2015 г., основанное на данных регистра США, выявило 80 смертей на 100 тыс. беременностей у женщин с эпилепсией по сравнению с шестью на 100 тыс. женщин без эпилепсии [8]. Считается, что риски для плода в связи с неконтролируемыми эпилептическими приступами изучены недостаточно. В проспективном исследовании EURAP генерализованные судорожные приступы (ГСП) во время беременности не влияли на риск мертворождений / самопроизвольных абортов / частоту врожденных пороков развития (ВПР) [9]. Два исследования сообщили о худшем когнитивном развитии у детей, матери которых перенесли пять или более ГСП во время беременности, в сравнении с группой матерей, у которых было менее пяти приступов [10, 11], однако отчет, опубликованный в 2015 г., не подтвердил эту взаимосвязь [12].

Основные риски для плода, связанные с лечением ВК во время беременности, включают повышение частоты крупных ВПР [2, 4, 13], нарушение когнитивного развития

ребенка, внутритробно подвергнутого действию ВК [2, 12, 14, 15] и, возможно, учащение расстройств аутистического спектра [2, 16, 17]. Все это привело к единому мнению о том, что следует по возможности избегать назначения ВК женщинам детородного возраста [18]. В идеале все изменения в лечении женщин, принимающих ВК, рекомендуется завершать и оценивать не менее чем за 6 мес до зачатия [18, 19]. Однако сведений об исходах беременностей, во время которых ВК была отменена, в настоящее время недостаточно.

Цель исследования — проанализировать особенности течения эпилепсии у женщин после отмены ВК во время беременности.

Материал и методы. Исследование проведено в центре пароксизмальных состояний учреждения здравоохранения «Витебский областной диагностический центр». В исследование включено 58 беременностей, завершившихся родами в 2018–2020 гг. у женщин, страдающих эпилепсией. Из 58 женщин 44 (75,9%) получали монотерапию ПЭП [карбамазепин — 10 (17,2%), ламотриджин — 5 (8,7%), топирамат — 2 (3,4%); бензонал — 1 (1,7%), ВК — 26 (44,9%)] и 14 (24,1%) — политерапию [в том числе ВК и ламотриджин — 4/14 (28,6%), сочетание ВК и карбамазепина, ВК и топирамата — по одному случаю].

Проведен проспективный анализ по данным Российского регистра беременности и эпилепсии (РРБЭ). РРБЭ — это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование без вмешательства в противозепилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации [20]. *Критерии включения:* женщины, принимающие ПЭП во время беременности и зарегистрированные врачом до 16-й недели беременности. В РРБЭ учитываются данные о форме эпилепсии, типе и частоте эпилептических приступов, сопутствующих заболеваниях, анамнезе ВПР, медикаментозном лечении, включая прием фолиевой кислоты, курение, употребление алкоголя и другие факторы риска ВПР. Данные собираются в каждом триместре, при рождении и через 12 мес после рождения [20]. Настоящий анализ фокусируется на проспективно оцененных беременностях у женщин с эпилепсией, получавших ВК на момент зачатия. На момент анализа (январь 2023 г.) по данным РРБЭ зарегистрировано 1157 случаев беременностей, завершившихся родами. Ретроспективная группа (беременности до 2017 г.) включала 707 случаев, проспективная группа (2017–2020) — 450 беременностей. Следует отметить, что количество женщин с эпилепсией, принимающих ВК во время беременности, снизилось с 38,9% (275/707) в 2017 г. до 24,9% (112/450), однако сохраняется на достаточно высоком уровне [21]. Оцениваемая в данном исследовании группа включала 112 женщин с эпилепсией, которые на момент зачатия принимали ВК. В 16,1% (18/112) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 94/112 (83,9%) случаев продолжена терапия препаратами ВК.

Проведен анализ частоты эпилептических приступов в зависимости от использования ВК на протяжении беременности для каждого триместра и для всей беременности в целом.

Результаты. По данным Витебского областного диагностического центра, препараты ВК принимали 32/58

(55,2%) пациенток. У всех в структуре эпилептических приступов регистрировались ГСП. Из них 7/32 (21,8%) пациенток получали ВК в дозе <700 мг/сут; 10 (31,3%) — 700–1000 мг/сут; 15 (46,9%) человек — 1000–1500 мг/сут.

Десять пациенток обратились за консультацией в другие лечебные учреждения. В восьми случаях (80%) было рекомендовано продолжить терапию ВК в прежних дозах. В двух случаях (20%) пациенткам, получавшим ВК в дозе 600 мг/сут, было рекомендовано воздержаться от терапии препаратами ВК из-за возможного негативного действия на плод. Отмена ВК была рекомендована на сроке гестации 17 и 16–17 нед соответственно с учетом отсутствия отрицательной динамики на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), но без учета сохраняющихся эпилептических приступов (редкие ГСП и редкие типичные абсансы; миоклонические приступы, ГСП соответственно). После отмены ВК зарегистрирована отрицательная динамика по результатам ЭЭГ (увеличился индекс эпилептиформной активности) на сроке гестации 37 нед и развитие ГСП, миоклоний и абсансов в 32–33 нед беременности. Пациентки возобновили прием ВК: в одном случае в прежней дозе, во втором случае суточная доза ВК была повышена до 1000 мг/сут на 32-й неделе гестации.

Таким образом, в обоих случаях отмены ВК наблюдалось ухудшение клинко-нейрофизиологической картины.

Одна пациентка самостоятельно прекратила прием ВК в сроке 11–12 нед и перешла на прием бензонала.

У 20/29 (69,0%) пациенток, продолжающих терапию ВК, эпилептические приступы в течение беременности отсутствовали. Пациентки принимали препараты ВК в дозе: <700 мг/сут — 7/20 женщин; 700–1000 мг/сут — 10/19; 1000–1500 мг/сут — 3/19.

У 9/29 (31,0%) пациенток, продолжающих прием ВК, приступы повторялись либо была отрицательная динамика по результатам ЭЭГ. В связи с этим доза ВК была увеличена до 1000–1500 мг/сут в III триместре, в одном случае — в I триместре (1000 мг/сут).

Результаты анализа контроля за эпилептическими приступами во время беременности, проведенного по данным РРБЭ, представлены в таблице. В 16,1% (18/112) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 94/112 (83,9%) случаев продолжена терапия препаратами ВК. Из данных РРБЭ следует, что у большинства пациенток продолжена терапия препаратами ВК на протяжении всего срока гестации, если беременность наступила на фоне приема данного ПЭП.

Отмена ВК в I триместре беременности проведена лишь в 18 (16,1%) из 112 случаев, преимущественно при генерализованной форме эпилепсии (19,5%; 8/41). По данным РРБЭ зарегистрирован высокий удельный вес назначения препаратов ВК пациенткам с фокальной эпилепсией — 58,9% (66/112) с продолжением терапии вальпроатами на протяжении беременности в 61,7% случаев. Среди пациенток с генерализованной формой эпилепсии препараты ВК принимали 41/112 (36,6%) пациенток, большинство из них (35,1%; 33/94) продолжили прием ВК на протяжении всего гестационного периода.

Обращает на себя внимание, что около половины пациенток принимали ВК в дозе >700 мг/сут в I триместре и на протяжении всей беременности. Получали несколько ПЭП в I триместре 29,7% пациенток, продолжающих прием

Демографические данные пациенток и контроль за эпилептическими приступами по данным РРБЭ, n (%)
Patient demographics and control of epileptic seizures according to RRPE, n (%)

Критерии	Отмена ВК в течение I триместра беременности (n=18)	Продолжение терапии ВК в течение I триместра беременности (n=94)
Форма эпилепсии:		
генерализованная	8 (44,4)	33 (35,1)
фокальная	8 (44,4)	58 (61,7)
неуточненная/неклассифицированная	2 (11,1)	3 (3,2)
Доза ВК, мг/сут:		
в I триместре:		
<700	—	50 (53,2)
700–1499	—	32 (34,0)
≥1500	—	12 (12,8)
во II триместре:		
<700	4 (22,2)	52 (55,3)
700–1499	2 (11,1)	34 (36,2)
≥1500	—	8 (8,5)
в III триместре:		
<700	4 (22,2)	50 (53,2)
700–1499	2 (11,1)	35 (37,2)
≥1500	—	9 (9,6)
Количество принимаемых ПЭП:		
в I триместре:		
1	10 (55,6)	66 (70,2)
2	8 (44,4)	27 (28,7)
≥3	0	1 (1,1)
во II триместре:		
1	12 (66,7)	67 (71,3)
2	6 (33,3)	25 (26,6)
≥3	0	2 (2,1)
в III триместре:		
1	12 (66,7)	67 (71,3)
2	6 (33,3)	24 (25,5)
≥3	0	3 (3,2)
Количество пациенток с эпилептическими приступами во время беременности:		
ГСП в I триместре	4 (22,2)	16 (17,1)
ГСП во II триместре	5 (27,7)	22 (23,4)
ГСП в III триместре	4 (22,2)	13 (13,8)
ГСП в течение всей беременности	4 (22,2)	7 (7,4)
другие типы приступов в I триместре	1 (5,5)	22 (23,4)
другие типы приступов во II триместре	4 (22,2)	2 (2,1)
другие типы приступов в III триместре	3 (16,7)	16 (17,0)
Изменение противоэпилептической терапии:		
в I триместре:		
нет	10 (66,7)	87 (92,5)
увеличение дозы ВК	0	2 (2,1)
уменьшение дозы ВК	0	4 (4,2)
добавление нового ПЭП	0	1 (1,1)
отмена одного ПЭП с увеличением дозы второго	8 (33,7)	0
во II триместре:		
нет	7 (38,9)	70 (74,5)
увеличение дозы ВК	5 (27,8)	14 (14,9)
уменьшение дозы ВК	0	8 (8,5)
добавление нового ПЭП	6 (33,3)	2 (2,1)
в III триместре:		
нет	13 (72,2)	75 (79,8)
увеличение дозы ВК	5 (27,8)	12 (12,8)
уменьшение дозы ВК	0	5 (5,3)
добавление нового ПЭП	0	2 (2,1)
Способ родоразрешения:		
кесарево сечение	10 (66,7)	62 (65,9)
неинструментальные пособия	8 (33,3)	32 (34,1)

ВК, и 44,4% в группе отмены ВК. Частота использования нескольких ПЭП значимо не менялась на протяжении беременности у пациенток с фокальной эпилепсией.

В группе пациенток, продолживших прием ВК, потребовалось повышение суточной дозы ВК во II и III триместрах (14,9 и 12,8% соответственно) и в четырех случаях (4,2%) – добавление второго ПЭП.

В группе отмены ВК зарегистрировано значимое увеличение частоты ГСП ($p < 0,05$) с необходимостью возврата приема препарата в 33,3% (6/18) случаев в связи с учащением эпилептических приступов. Частота всех типов эпилептических приступов также увеличивалась ($p < 0,05$) во II триместре по сравнению с I триместром беременности в группе отмены ВК.

Обращает на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения, в том числе в группе женщин с эпилепсией, продолжавших прием ВК (65,9%), при отсутствии в исследуемой выборке эпилептических статусов и учащения ГСП в III триместре.

ВПР у детей, рожденных от матерей, которые принимали препараты ВК во время гестации, были зарегистрированы в 6,3% (7/112) случаев.

Обсуждение. Следует констатировать, что, несмотря на рекомендации по ограничению применения во время беременности препаратов ВК, частота их использования продолжает оставаться достаточно высокой как по результатам настоящего анализа, так и по данным других авторов. Согласно результатам проспективного исследования пациенток Самарского областного противоэпилептического центра за период 2007–2013 гг., включавший 116 беременностей, монотерапия ВК использовалась в 19,0% случаев, политерапия – в 17,2% [22]. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в период 2014–2019 гг. были обследованы и родоразрешены 262 женщины, из них беременность наступила на фоне приема вальпроатов в 27,7% наблюдений [23].

В результате настоящего анализа оказалось, что в группе пациенток, отменивших ВК во время I триместра беременности, значимо повысилась частота как ГСП ($p < 0,05$), так и других эпилептических приступов ($p < 0,05$).

По данным витебской выборки, во всех двух случаях отмечены ВК была получена отрицательная динамика — как клиническая (учащение приступов), так и электроэнцефалографическая. В белорусской и российской выборках потребовалась коррекция терапии: возврат к ВК в прежней и повышенной дозе; перевод на другой ПЭП; комбинация ВК + другой ПЭП; повышение дозы ВК в комбинации с ПЭП другого механизма действия.

Следует отметить, что, несмотря на неоднократно публикуемые рекомендации по преимущественному родоразрешению пациенток с эпилепсией через естественные родовые пути, по данным РРБЭ, частота кесарева сечения превысила 60%, что требует проведения дальнейшей разъяснительной работы с врачами по этой проблеме.

Полученная в результате настоящего исследования частота ВПР при применении ВК составила 6,3%, что на 2% выше по сравнению с данными Европейского регистра беременности у пациенток с эпилепсией (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP) на ноябрь 2022 г. при использовании монотерапии различными ПЭП.

В исследовании T. Tomson и соавт. (2016) [24] проведен анализ данных EURAP с 1999 по 2013 г. с использованием байесовской статистики; сравнивали контроль эпилептических приступов у беременных при отмене ВК (группа отмены; n=93), замене ее на другой ПЭП (группа замены; n=38) и у продолживших лечение (группа продолжения; n=1588) в течение I триместра. На момент зачатия ВК принимали в качестве монотерапии 39/93 (41,9%) пациенток в группе отмены и 1224/1558 (77%) пациентки в группе продолживших терапию. В группе из 38 беременных, получавших несколько ПЭП, ВК была заменена на другой препарат. При этом оказалось, что у 11 (29%) из них ВК была заменена на фенобарбитал, тератогенное действие которого, включая нарушение умственных способностей ребенка, статистически значимо превышает действие ВК. Средняя доза ВК при зачатии была ниже в группе отмены (688,1 мг/сут), чем в группе замены (830,6 мг/сут) или в группе продолжения (845,3 мг/сут). Женщин с юношеской миоклонической эпилепсией в группе отмены было значительно меньше: 12 (12,9%), 10 (26,3%) и 395 (24,9%) соответственно [24]. ГСП как в I триместре, так и на протяжении всей беременности значимо реже встречались в группе продолживших принимать ВК. При оценке на протяжении всей беременности количество женщин с ГСП было приблизительно в два раза больше в группах отмены и замены ВК, чем в группе продолживших принимать ВК. Доля женщин с ГСП в группе продолживших принимать ВК также была ниже, чем в группе отмены ВК во II триместре, и ниже, чем в группе замены в течение III триместра. На основании этого анализа было показано, что женщины, у которых было отменено лечение ВК или проведена замена на другой ПЭП в течение I триместра, имели более высокую вероятность развития ГСП во время беременности по сравнению с теми, кто продолжил лечение ВК. Кроме того, почти в 20% случаев после отмены ВК в течение I триместра позднее во время беременности повторно возобновлен прием ВК или добавлен другой ПЭП. Также повторно в терапию введены препараты ВК в 8% случаев после попытки перейти на другой ПЭП в течение I триместра. Эпилептический статус развился у двух паци-

ентов из 93 (2,2%; бессудорожный) в группе отменивших ВК и у 8 из 1588 пациенток, продолживших лечение ВК (0,5%; три случая — судорожный и пять — бессудорожный эпилептический статус). В группе замены ВК эпилептический статус не зарегистрирован [24].

Кроме того, по данным D. Battino и соавт. (2013) [25, 26], 75,0% женщин, принимавших ВК, оставались свободными от приступов на протяжении всей беременности, по сравнению с 67,3% на фоне приема карбамазепина и 58,2% — ламотриджина.

Вероятно, худший контроль за эпилептическими приступами у женщин, получавших другие ПЭП, особенно ламотриджин и леветирacetам, может быть связан со значительным снижением концентрации этих препаратов в сыворотке крови во время беременности и может быть скорректирован путем регулярного мониторинга концентрации препарата в сыворотке [25, 27].

Таким образом, женщины, которым лечение ВК отменяют или заменяют на лечение другим препаратом в I триместре гестации, подвергаются более высокому риску развития ГСП по сравнению с теми, кто продолжил лечение. Исходя из вышеизложенного, отмена или замена ВК в I триместре беременности может привести к ухудшению контроля эпилептических приступов.

Заключение. Стратегия ведения беременности по-прежнему основывается на предположении о том, что эпилептические приступы, особенно судорожные, являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП, так как имеются единичные сообщения о внутричерепном кровоизлиянии у плода и внутриутробной смерти плода после единичного ГСП у матери [28].

Исходя из этого в настоящее время среди эпилептологов достигнут консенсус о том, что отменять ВК или заменять ее на другой ПЭП необходимо при планировании беременности, изменения лечения должны быть завершены и оценены до зачатия [29–31]. Особенного внимания требуют пациентки с фокальной эпилепсией, отмена или замена ВК возможна при фокальной эпилепсии даже при лекарственной устойчивости [32]. У пациенток с генетическими генерализованными эпилепсиями, особенно юношеской миоклонической эпилепсией, фармакорезистентность является неблагоприятным маркером для отмены ВК [32].

Переключение следует начинать рано, по крайней мере за 2 года до беременности, чтобы добиться успешного переключения [29]. Однако, по данным одноцентрового когортного исследования, около 60% женщин детородного возраста с эпилепсией, принимающих препараты ВК, не соглашаются прекратить лечение даже после тщательного рассмотрения потенциальных рисков, а оставшиеся 40% продолжают ее прием, потому что беременность маловероятна и/или другие методы лечения не дали результата [32]. Когда лечение ВК считается необходимым, следует использовать самую низкую эффективную дозу, предпочтительно не превышающую 500–600 мг/сут [32]; по другим данным, минимальная доза оставляет 800 мг/сут (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2013). Для беременных пациенток, уже получающих ВК, риски, связанные с отменой или переходом на другой ПЭП, вероятно, перевешивают возможные преимущества [32].

Против переключения с ВК на другой ПЭП во время беременности свидетельствует также тот факт, что пациентка, узнав о своей беременности, обращается к неврологу-эпилептологу на 9–10-й неделе беременности, когда основной гистоорганогенез уже произошел и отмена ВК не отразится на частоте ВПР [1]. Соответственно дальнейшая задача врача – выявление возможных ВПР при проведении УЗИ

плода в срок 21–22 нед беременности на аппарате экспертного уровня [33].

Необходимы дальнейшие проспективные и контролируемые исследования с большим размером выборки, чтобы выяснить наиболее эффективную и безопасную стратегию отмены препаратов ВК или перехода на другие ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов ПН. Алгоритм применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;(4):36–40. doi: 10.17116/jnevro20151154136-40 [Vlasov PN. Algorithms of using valproic acid drugs in women. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;(4):36–40. doi: 10.17116/jnevro20151154136-40 (In Russ.)].
2. Наумова ГИ, Прусакова ОИ, Пашков АА и др. Особенности ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией. Витебск; 2007. [Naumova GI, Prusakova OI, Pashkov AA, et al. *Osobennosti vedeniya beremennosti u zhen-shchin, stradayushchikh epilepsiyey* [Features of pregnancy in women suffering from epilepsy]. Vitebsk; 2007 (In Russ.)].
3. Томсон Т. Лечение эпилепсии у мужчин и женщин. В сб.: Материалы спутелитного симпозиума 7-го Европейского конгресса по эпилепсии. Санкт-Петербург; 2006. С. 164–8. [Thomson T. Epilepsy treatment in men and women. In: *Materialy satelitinogo simpoziuma 7-go Yevropeyskogo kongressa po epilepsii* [Proceedings of the satellite symposium of the 7th European Congress on Epilepsy]. St. Petersburg; 2006. P. 164–8 (In Russ.)].
4. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):210–8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2
5. Власов ПН. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1S):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9 [Vlasov PN. Application of valproat for the women of childbearing age and pregnant women having epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1S):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9 (In Russ.)].
6. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110–23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(2):110–23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 (In Russ.)].
7. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55(7):72–4. doi: 10.1111/epi.12621
8. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):981–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1017
9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609–17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
10. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643–7. doi: 10.1136/adc.2009.176990
11. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575–83.
12. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 201584(4):382–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182
13. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Strotskaya IS, et al. Mechanisms of the valproat-induced teratogenesis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 (In Russ.)].
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
15. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2
16. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703. doi: 10.1001/jama.2013.2270
17. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015;56:1047–55. doi: 10.1111/epi.13007
18. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006–19. doi: 10.1111/epi.13021
19. European Medicines Agency. Amendments to be included in sections of the summary of product characteristics for valproic acid/valproate containing medicinal products, as relevant, 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/valproate_31/WC500105844.pdf (accessed March 2017).
20. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горошкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):21–5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):21–5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
21. Dmitrenko DV, Shnyder NA, Vlasov PN, et al. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from Russian Register of Pregnancy and Epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(3):322.

22. Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Вельдяксова ЕД. Особенности течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):63-9. doi: 10.20333/2500136-2017-1-63-69 [Yakunina AV, Poverennova IE, Veldiaksova ED. The peculiarities of focal epilepsy during pregnancy and after childbirth. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2017;(1):63-9. doi: 10.20333/2500136-2017-1-63-69 (In Russ.)].
23. Петрухин ВА, Ефимкова ЕБ, Дулаева ЕВ и др. Рождение ребенка у женщин с эпилепсией: вопросы и ответы. *Акушерство и гинекология*. 2021;(8):153-9. doi: 10.18565/aig.2021.8.153-159 [Petrukhin VA, Yefimkova EB, Dulayeva EV, et al. Childbirth in women with epilepsy: questions and answers. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(8):153-9. doi: 10.18565/aig.2021.8.153-159 (In Russ.)].
24. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016;57(8):173-7. doi: 10.1111/epi.13437
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302
26. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt B:217-23. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.011. Epub 2014 May 20.
27. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
28. Власов ПН. Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня. *Consilium medicum*. 2014;(9):104-9. [Vlasov PN. The role of valproates in epilepsy therapy today. *Consilium medicum*. 2014;(9):104-9 (In Russ.)].
29. Kuo C-Y, Liu Y-H, Chou I-J, et al. Valproic Acid to Levetiracetam in Women of Childbearing Age With Epilepsy: A Retrospective Investigation and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Apr 24;11:330. doi: 10.3389/fneur.2020.00330. eCollection 2020.
30. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ. Эпилепсия и беременность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 296 с. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Yegorova AT. *Epilepsiya i beremennost'* [Epilepsy and pregnancy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 296 p. (In Russ.)].
31. Atalar AC, Sirin NG, Bebek N, Baykan B. Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;119:107980. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107980
32. Bosak M, Slowik A, Turaj W. Why do some women with epilepsy use valproic acid despite current guidelines? A single-center cohort study. *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt A):1-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.031
33. Власов ПН, Петрухин ВА. Эпилепсия. В кн.: Неврологическая патология и беременность. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 92-102. [Vlasov PN, Petrukhin VA. Epilepsy. In: *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 92-102 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.11.2022/24.01.2023/26.01.2023

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.

Наумова Г.И. <https://orcid.org/0000-0001-5317-7801>

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

Прусакова О.И. <https://orcid.org/0000-0003-1453-1913>

Усольцева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>

Шнайдер Н.А. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста

Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Олимова Ф.З.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является сложно распознаваемой формой цереброваскулярных расстройств, представляющей потенциальную опасность для жизни пациента и требующей своевременного проведения антикоагулянтной терапии. В эпоху пандемии COVID-19 отмечается неуклонный рост ЦВТ (4,2% против 0,5–1%). При этом летальность у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 значительно превышает летальность пациентов с ЦВТ без COVID-19 (45,5% против 15%).

Цель исследования — изучить особенности клинического течения ЦВТ, определить информативность методов лучевой диагностики и значимость генетических факторов риска тромбоза в развитии ЦВТ у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19.

Материал и методы. Обследованы семь пациентов: шесть женщин (пять из них — репродуктивного возраста) и один мужчина — в возрасте от 26 до 57 лет (средний возраст — 37 лет). Проанализированы основные клинико-неврологические проявления ЦВТ, результаты лабораторных, нейровизуализационных методов исследования и данные молекулярно-генетического анализа факторов риска тромбоза.

Результаты. Течение COVID-19 в одном случае было тяжелым, в остальных — средней степени тяжести. Интервал между появлением симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ варьировал от 7 до 25 дней. Течение ЦВТ в трех случаях было острым и сопровождалось развитием инсульта (в двух случаях был отмечен геморрагический инсульт, в одном — мультифокальный ишемический инсульт), в остальных случаях отмечалось подострое течение ЦВТ. Генетические факторы риска тромбоза выявлены у всех пациентов.

Заключение. Диагностика ЦВТ в эпоху пандемии COVID-19 представляет особую сложность, так как наиболее распространенный симптом ЦВТ — головная боль (90%) — может расцениваться как проявление COVID-19. При этом своевременная диагностика ЦВТ и немедленное начало антикоагулянтной терапии ассоциированы с относительно благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: COVID-19; пациенты молодого и среднего возраста; тромбоз церебральных вен и синусов; молекулярно-генетический анализ; ранняя диагностика; профилактика.

Контакты: Елена Георгиевна Ключева; klocheva@mail.ru

Для ссылки: Ключева ЕГ, Голдобин ВВ, Олимова ФЗ. Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-34-40

Clinical course and diagnosis of cerebral vein and sinus thrombosis associated with COVID-19 in young and middle-aged patients

Klocheva E.G., Goldobin V.V., Olimova F.Z.

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
47, Piskaryovskiy Prosp., Saint Petersburg 195067, Russia*

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a form of cerebrovascular disorders that is difficult to recognize, it is potentially a life threatening condition and requires timely anticoagulant therapy. In the era of the COVID-19 pandemic, there is a steady increase in CVT (4.2% vs. 0.5–1%). At the same time, mortality in patients with CVT on the background of COVID-19 significantly exceeds the mortality in patients with CVT without COVID-19 (45.5% vs. 15%).

Objective: to study the clinical course of CVT, to determine the diagnostic value of radiological methods and the significance of genetic risk factors for thrombosis in the development of CVT in young and middle-aged patients against the background of COVID-19.

Material and methods. Seven patients were examined: six women (five of them of reproductive age) and one man, aged 26 to 57 years (mean age 37 years). The main clinical and neurological manifestations of CVT, the results of laboratory examination, neuroimaging, and the data of molecular genetic analysis of risk factors for thrombosis were analyzed.

Results. The course of COVID-19 was severe in one case, and moderate in the rest of cases. The interval between the onset of COVID-19 symptoms and the development of CVT ranged from 7 to 25 days. In three cases CVT had an acute course and was accompanied by the development of a stroke (in two cases, hemorrhagic stroke was noted, in one case, multifocal ischemic stroke), in other cases, a subacute course of CVT was noted. Genetic risk factors for thrombosis were identified in all patients.

Conclusion. *The diagnosis of CVT in the era of the COVID-19 pandemic is particularly difficult, since the most common symptom of CVT – headache (90%) – can be regarded as a manifestation of COVID-19. At the same time, timely diagnosis of CVT and immediate initiation of anticoagulant therapy are associated with a relatively favorable prognosis.*

Keywords: *COVID-19; young and middle-aged patients; thrombosis of cerebral veins and sinuses; molecular genetic analysis; early diagnosis; prevention.*

Contact: *Elena Georgievna Klocheva; klocheva@mail.ru*

For reference: *Klocheva EG, Goldobin VV, Olimova FZ. Clinical course and diagnosis of cerebral vein and sinus thrombosis associated with COVID-19 in young and middle-aged patients. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-34-40*

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), или тромбоз церебральных вен и синусов, способствует развитию венозного инфаркта головного мозга, нетравматического внутричерепного кровоизлияния, что может приводить к инвалидизации и смерти [1, 2].

В отличие от артериального тромбоза, ЦВТ встречается редко (0,5–1,0% всех инсультов), часто не распознается или диагностируется с опозданием, тогда как своевременная его верификация и лечение predisполагают к относительно благоприятному прогнозу [3, 4].

Возникновение ЦВТ чаще наблюдается в возрасте 31–50 лет [5, 6], соотношение мужчин и женщин в этой группе пациентов составляет 3:1 [7], в 70–80% случаев ЦВТ развивается у пациенток репродуктивного возраста [6, 8].

Факторы риска (ФР) ЦВТ делятся на транзиторные и постоянные. К транзиторным факторам относятся: инфекции, беременность и послеродовой период, механические повреждения головного мозга, дегидратация и лекарственные препараты, усиливающие прокоагулянтную активность. К постоянным ФР ЦВТ можно отнести воспалительные и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, облитерирующий тромбангиит, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз; а также злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), солидные опухоли вне ЦНС, дуральные фистулы, врожденные пороки сердца и тиреоидит. Особая роль принадлежит протромботическим состояниям, которые подразделяются на врожденные и приобретенные. К ним относятся: дефицит протеинов С и S, дефицит антитромбина III, протромбина G20210A, полиморфизм фактора 5 Leiden [9], антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, нефротический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гипергомоцистеинемия, полицитемия, тромбоцитопения и тяжелая анемия [5, 7, 10–12]. Наличие в анамнезе тромбозов и наследственной отягощенности по тромбообразованию обуславливают необходимость определения данных полиморфизмов у молодых пациентов с инсультами, ассоциированными с тромбофилией [13].

В основе патогенеза ЦВТ лежит описанная Р. Вирховом в 1856 г. триада: нарушение целостности сосудистой стенки, реологических свойств крови, скорости кровотока и дисбаланс между протромботическими и фибринолитическими процессами. Следовательно, ФР можно разделить в зависимости от их действия на любые компоненты этой триады [5]. Еще в 1825 г. первые исследования ФР развития тромбозов венозных синусов позволили сформулировать концепцию прямой связи ЦВТ с инфекцией. Это объясняет

возможность нарастания частоты ЦВТ в связи с эпидемиологической обстановкой, вызванной COVID-19 [14]. По результатам анализа последних данных литературы, частота церебрального тромбоза вен и синусов головы у пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2, составляет до 4,2% среди всех цереброваскулярных осложнений [15]. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию [16–18], гипервоспалительную реакцию [16, 19], гиперкоагуляцию путем активации комплемента, цитокинового шторма, дисфункции тромбоцитов и гипоксии [16, 20], что приводит к замедлению кровотока. Таким образом, новая коронавирусная инфекция запускает каскад патофизиологических реакций, воздействуя на все компоненты триады Р. Вирхова [21], и сопровождается повышением температуры тела, повышением СОЭ, лимфопенией и повышением уровня D-димера [22–26].

Цель проведенной работы – изучить особенности клинического течения ЦВТ, определить информативность методов лучевой диагностики и значимость генетических ФР тромбоза в развитии ЦВТ у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19.

Материал и методы. Проведен анализ семи случаев церебрального тромбоза вен и синусов (шесть женщин, пять из них – репродуктивного возраста, и один мужчина; возраст пациентов – от 26 до 57 лет, средний возраст – 37 лет) с COVID-19, проходивших стационарное лечение в ангионеврологических отделениях больниц Санкт-Петербурга с последующим наблюдением в неврологическом отделении клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Представлен анализ основных клинико-неврологических проявлений церебрального тромбоза вен и синусов, результатов лабораторных, нейровизуализационных методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ; МСКТ с контрастированием; сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии – МРТ – головного мозга; МР-веносинусографии) и молекулярно-генетического анализа ФР тромбоза (факторов свертываемости крови, тромбоцитарных рецепторов, фибринолиза и обмена фолиевой кислоты).

Диагноз COVID-19 ставился при обнаружении SARS-CoV-2 в образцах отделяемого рото-, носоглотки, а также на основании данных МСКТ грудной клетки и исследования уровня антител к COVID-19. Критериями диагностики ЦВТ служили: выявление соответствующих неврологических синдромов (головная боль, очаговые неврологические нарушения и/или энцефалопатия), а также данные лабораторных, радиологических методов исследования (МСКТ, МСКТ с контрастированием, МРТ головного мозга, МР-

веносинусографии — для подтверждения церебрального тромбоза вен и синусов).

Лечение всех обследованных пациентов соответствовало актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Результаты. Клинические симптомы ЦВТ у пациентов были вариабельны, они приведены в табл. 1.

Больных объединяли характерные для COVID-19 симптомы, такие как лихорадка, миалгия, одышка, кашель, гипо- и/или anosmia. Клиническое течение COVID-19 только в одном случае было тяжелым, в остальных — средней степени тяжести. Степень поражения головного мозга не коррелировала со степенью тяжести COVID-19. Интервал между клиническими проявлениями COVID-19 и развитием ЦВТ варьировал от 7 до 25 дней. Ведущим симптомом ЦВТ на фоне COVID-19 во всех случаях была головная боль. Течение ЦВТ в трех случаях было острым и сопровождалось развитием инсульта (в двух случаях был отмечен геморрагический инсульт, в одном — мультифокальный ишемический инсульт), в остальных случаях течение ЦВТ было подострым. У пациентов с геморрагическим инсультом отмечалась

громоподобная головная боль, в остальных случаях головная боль имела острый и подострый характер. В одном случае наблюдалась неоднократная рвота и атаксия, вероятно, обусловленные тромбозом мозжечковых вен. Двигательные нарушения отмечались в двух случаях.

В табл. 2 приведены основные показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы в первый день госпитализации. У большинства пациентов при поступлении выявлялась лимфопения, что характерно для COVID-19. В биохимическом анализе крови и коагулограмме у всех семи пациентов обращало на себя внимание повышение уровня С-реактивного белка и D-димера в сыроворотке крови.

Всем пациентам проводился молекулярно-генетический анализ ФР тромбозов (табл. 3).

В первом клиническом случае выявлен полиморфизм гена фактора 5 Leiden (G/A), ассоциированный с нарушением гемостаза, в гетерозиготном состоянии. Во втором клиническом наблюдении у пациента обнаружен полиморфизм в гене фибриногена *FGB*: G-455A (G-467A), предрасполагающий к повышению уровня фибриногена в крови, ассоциированный с церебральными инсультами, в гетеро-

Таблица 1. Клинико-неврологические особенности ЦВТ
Table 1. Clinical and neurological features of CVT

Показатель	ОНМК с очаговым неврологическим дефицитом			ЦВТ без нарушения мозгового кровообращения			
	Женщина, 29 лет	Женщина, 32 года	Женщина, 40 лет	Женщина, 41 год	Женщина, 26 лет	Мужчина, 37 лет	Женщина, 57 лет
Симптомы COVID-19	Лихорадка, кашель, anosmia	Лихорадка, одышка, кашель, миалгия	Лихорадка, миалгия, утомляемость	Лихорадка, гипосмия, кашель, утомляемость	Anosmia, лихорадка, миалгия	Лихорадка, anosmia, миалгия	Лихорадка, общая слабость, миалгия
Клиническое течение инфекции COVID-19	Средней степени тяжести	Тяжелое	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести
Интервал между клиническим подозрением на COVID-19 и диагнозом ЦВТ, дни	11	7	12	14	9	18	25
Симптомы ЦВТ	Громоподобная ГБ	Острая, диффузная ГБ	Громоподобная ГБ	Диффузная ГБ, неоднократная рвота, атаксия	Подострая диффузная ГБ	Подострая диффузная ГБ	Подострая диффузная ГБ
Течение ЦВТ*	Острое	Острое	Острое	Подострое	Подострое	Подострое	Подострое
Диагноз при поступлении**	А	Б	В	Г	Г	Г	Г
Неврологический статус	Расходящееся косоглазие за счет OS (с детства), дизартрия, левосторонний гемипарез, симптом Бабинского слева (+)	Легкая дизартрия, POA (+), правосторонний гемипарез, симптом Бабинского справа (+)	Язык с девиацией вправо, POA (+), сенсомоторная афазия, симптомы Бабинского, Чеддока слева	Напряжение мышц шеи в затылочном отделе, POA (+), координационные пробы — с атаксией с двух сторон	Сглаженность левого носогубного треугольника (+)	Положительные POA, симптом Бабинского слева	Девиация языка влево, положительные POA: хоботковый, Маринеску—Радовичи — с двух сторон

Примечание. *Течение: острое (<48 ч); подострое (от 48 ч до 30 сут). **Диагноз при поступлении: А — геморрагический инсульт (внутричерепная гематома левой гемисферы головного мозга); Б — мультифокальный ишемический инсульт; В — тромбоз поперечного и сигмовидного синусов с развитием инфаркта в левой височной доле с геморрагической трансформацией; Г — ЦВТ без нарушения мозгового кровообращения. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ГБ — головная боль; POA — рефлексы орального автоматизма.

зиготной форме; полиморфизм *ITGA2*: C807T, предрасполагающий к повышению агрегации тромбоцитов, послеоперационным тромбозам, инфаркту и инсульту, в гетерозиготной форме; а также полиморфизм в гене *F13A1*: Val34Leu (Val35Leu), предрасполагающий к снижению фактора XIII в крови, повышению риска геморрагии, в гетерозиготной

форме. У трех пациентов обнаружены полиморфизмы СТ/АС гена *MTHFR*, связанные со снижением функциональной активности соответствующего фермента фолатного цикла, что сопряжено с риском развития гипергомоцистеинемии и сердечно-сосудистых заболеваний (атеротромбоз, атеросклероз). Также у одной пациентки наблюдался

Таблица 2. Основные лабораторные показатели пациентов с церебральным тромбозом вен и синусов на фоне COVID-19

Table 2. Main laboratory parameters of patients with cerebral vein and sinus thrombosis due to COVID-19

Показатель	ОНМК с очаговым неврологическим дефицитом			ЦВТ без нарушения мозгового кровообращения			
	Женщина, 29 лет	Женщина, 32 года	Женщина, 40 лет	Женщина, 41 год	Женщина, 26 лет	Мужчина, 37 лет	Женщина, 57 лет
Гемоглобин, г/л (120–157 г/л)*	116	140	137	145	124	146	128
Тромбоциты, $\times 10^9$ (150–400 $\times 10^9$ /л)	239	363	251	273	182	280	221
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л (1,3–2,9 $\times 10^9$ /л)	1,1	0,9	1,2	0,7	1,3	1,5	1,08
Нейтрофилы, % (33–77%)	80,4	46,5	50,1	68,5	73,4	66,8	50
АЧТВ, с (21,1–36,5 с)	27,5	164	37,5	33,1	51,5	29,2	27,6
Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л)	4,6	7,8	3,6	4,64	3,72	6,6	4,9
Креатинин, ммоль/л (58–96 ммоль/л)	70	64,1	75	76	65	74	81
D-димер, мг/л (0P0,5 мг/л)	1,06	2,25	1,58	0,81	0,78	0,66	0,2
СРБ, мг/л (<0,5 мг/л)	2,73	16,0	10,1	2,97	37,37	0,65	3,8

Примечание. *В скобках указаны референсные значения. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Результаты генетического исследования ФР тромбоза и данные нейровизуализации

Table 3. Results of a genetic study of thrombosis risk factors and neuroimaging data

Пациент, пол, возраст	Данные генетического исследования (ФР тромбоза)	Данные нейровизуализации
Женщина, 29 лет	Гетерозиготное состояние полиморфизма гена фактора 5 (Factor 5 Leiden G/A)	В левой височной доле – геморагический инсульт, гиперденность левого поперечного и сигмовидного синусов, проявление синус-тромбоза
Женщина, 41 год	<i>MTHFR</i> : C677T (Ala222Val) и <i>MTHFR</i> : A1298C (Glu429Ala) C/T; <i>F13A1</i> : Val34Leu (Val35Leu); <i>FGB</i> : G-455A (G-467A) G/A; <i>ITGA2</i> : C807T C/T	На МР-венографии отмечена асимметрия лукович и венозных синусов задней черепной ямки, D>S. Отсутствие визуализации кровотока в верхнем сагиттальном синусе, что может свидетельствовать о тромбозе
Мужчина, 37 лет	<i>MTHFR</i> : C677T (Ala222Val)	На МР-венографии – отсутствие визуализации кровотока в левом поперечном синусе и снижение сигнала от левого сигмовидного синуса и левой яремной вены
Женщина, 32 года	Генетически значимые полиморфизмы СТ/АС гена <i>MTHFR</i>	На МР-венографии – потеря сигнала от поперечных синусов. Верхний сагиттальный синус прослеживается фрагментарно в задней трети, в остальных отделах не прослеживается. Отмечаются признаки синус-тромбоза
Женщина, 57 лет	Полиморфизм 455 G>A в гене <i>FGB</i> , кодирующем фибриноген, A/A	МР-венографическая картина: отсутствие сигнала от кровотока по значительной части левого поперечного синуса, что не позволяет исключить тромбирование
Женщина, 26 лет	Гомозиготный полиморфизм MTRR 66 G/G	На МР-венографии – признаки тромбоза передней и средней трети верхнего сагиттального синуса и поверхностных вен на этом уровне с признаками частичной реканализации
Женщина, 40 лет	Полиморфизм 1565 T>C в гене <i>ITGB3</i> , кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к фибриногену), C/T	МРТ-признаки последствия венозного инфаркта. МР-венографическая картина неомогенного сигнала от кровотока по левому сигмовидному синусу, признак тромбоза. Отсутствие сигнала от кровотока в левом поперечном синусе – остаточное тромбирование

полиморфизм *MTRR* 66 G/G, повышающий риск возникновения гипергомоцистеинемии и сердечно-сосудистых заболеваний (венозных тромбозов, ишемического инсульта и патологии беременности) в гомозиготной форме.

На рис. 1 и 2 представлены результаты МР-венографии пациентки С., 41 года, с ЦВТ до и после получения комплексной терапии.

Обсуждение. Среди цереброваскулярных осложнений новой коронавирусной инфекции особое место занимает ЦВТ. Необходимость изучения клинических особенностей развития ЦВТ на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста в период продолжающиеся пандемии COVID-19 заключается в увеличении его частоты и несвоевременной диагностике, что может привести к тяжелым последствиям, вплоть до инвалидизации и смерти. По данным S. Takasu и соавт. (2022) [27], частота ковид-ассоциированного ЦВТ увеличилась в 30–60 раз. Несмотря на доступность нейровизуализационных методов исследования (КТ-венография, МРТ головного мозга, МР-веносинусография), в связи с низкой настороженностью врачей в отношении данной патологии ЦВТ часто не верифицируется или

диагностируется с опозданием. Сложность верификации ЦВТ в период пандемии COVID-19 обусловлена многообразием его клинических проявлений с преобладанием общемозговых симптомов, которые могут расцениваться как общеинтоксикационный синдром в остром периоде COVID-19 и в рамках постковидного синдрома, а также отсутствием специфических неврологических фенотипов, свойственных ЦВТ.

Данные клинических наблюдений демонстрируют причинно-следственную связь развития ЦВТ с COVID-19, что также было показано в многочисленных исследованиях [29–34]. Интервал между клиническими проявлениями

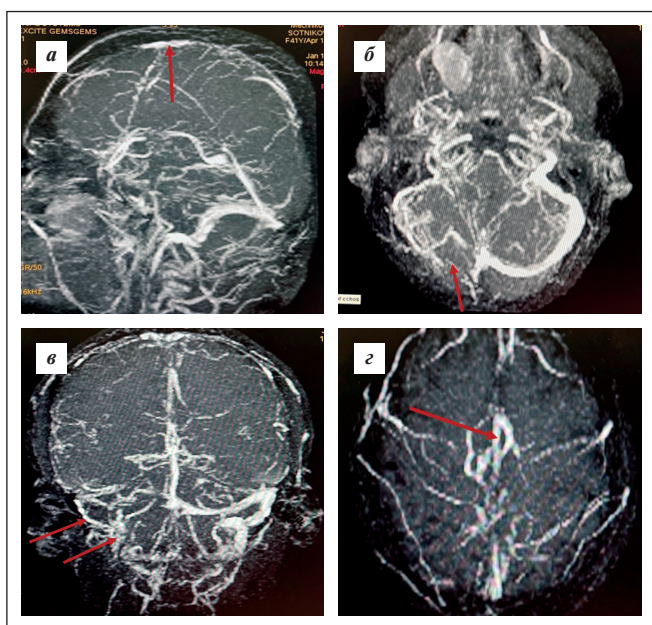


Рис. 1. МР-веносинусография пациентки С. Получено изображение верхнего сагиттального синуса в средней трети на протяжении 15 мм (а, з), на этом уровне визуализируются единичные расширенные поверхностные вены. В остальных отделах сигнала от кровотока в верхнем сагиттальном синусе не получено. Не получено сигнала от кровотока в правом поперечном синусе (б, в), от стока на 1/2, на протяжении до 40 мм. Стрелки указывают на изменения кровотока и тромбоз до получения антикоагулянтной терапии

Fig. 1. MR venosinusography of patient C. An image of the superior sagittal sinus in its middle third over the length of 15 mm; single dilated superficial veins are visualized at this level. There is no signal from the blood flow in the other parts of the superior sagittal sinus (a, z). No signal was received from the blood flow in the right transverse sinus, from the drain by 1/2, over the length up to 40 mm (b). Arrows indicate changes in blood flow and thrombosis prior to anticoagulant therapy

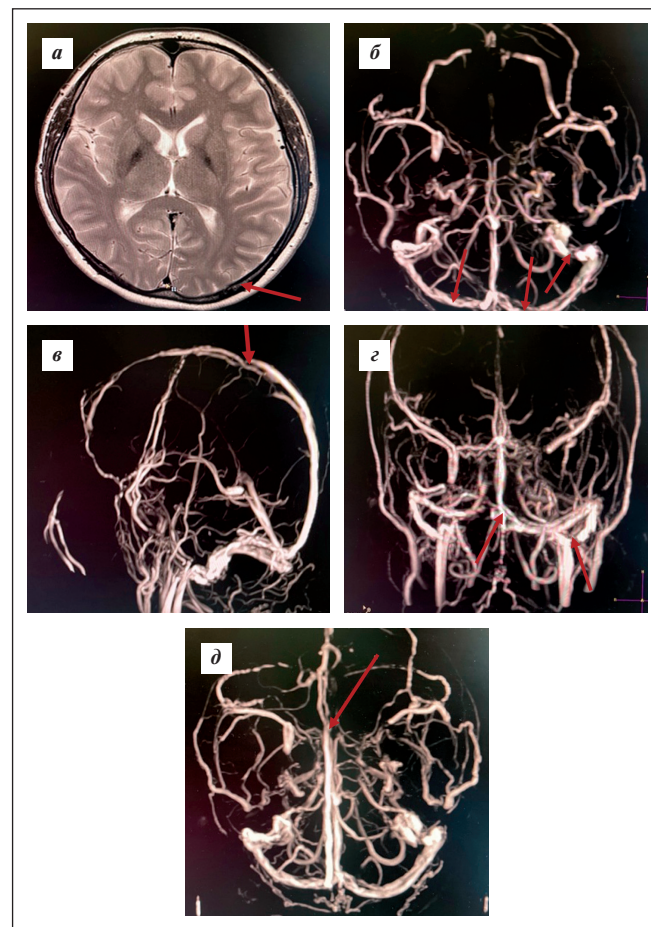


Рис. 2. МР-веносинусография пациентки С. после лечения (через 6 мес): восстановление кровотока в значительной части верхнего сагиттального синуса (а, в, д), в правой сигмовидном (з) и поперечном (б) синусах с наличием в них остаточных тромбов. Тромб в левом сигмовидном синусе с сохранением кровотока (з). Стрелки указывают на восстановление кровотока на фоне антикоагулянтной терапии (положительная динамика)

Fig. 2. MR venosinusography of patient S. after treatment (after 6 months): restoration of blood flow in a significant part of the superior sagittal sinus (a, v, d), in the right sigmoid (z) and transverse (b) sinuses with the presence of residual thrombi in them. Thrombus in the left sigmoid sinus with preservation of blood flow (z). The arrows indicate the restoration of blood flow on the background of anticoagulant therapy (positive dynamics)

COVID-19 и развитием ЦВТ у наблюдаемых пациентов варьировал от 7 до 25 дней. Результаты исследований других авторов демонстрируют различные временные промежутки между появлением симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ [15, 35].

Головная боль является наиболее распространенным симптомом ЦВТ и проявляется в 90% случаев. При этом она может быть локализованной или диффузной, иногда мигреноподобной, с признаками ауры, обычно прогрессирует постепенно (в течение нескольких часов или даже дней). В 25% случаев головная боль может быть единственным проявлением ЦВТ [36].

В приведенных клинических наблюдениях также отмечалось, что самым распространенным симптомом ЦВТ была головная боль, не купирующаяся приемом обычных анальгетиков, которая обуславливала клиническую настороженность врачей и служила причиной расширения дифференциальной диагностики. В большинстве случаев ЦВТ проявлялся общезловоыми симптомами, двигательные нарушения у наблюдаемых пациентов отмечались только в двух случаях. По данным А. Mehta и соавт. (2019) [37], очаговая неврологическая симптоматика при ЦВТ встречается в 68% случаев.

Исследование генетических полиморфизмов, связанных с риском тромбообразования, в период пандемии COVID-19 представляет особый интерес, поскольку генетические полиморфизмы влияют на деятельность компонен-

тов свертывающей системы крови, от активности которых зависит тяжесть сосудистых событий [38, 39]. При проведении молекулярно-генетического анализа у наблюдаемых пациентов выявились полиморфизмы генов (системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена), связанных с риском тромбоза.

Своевременная верификация ЦВТ у обследованных пациентов позволила немедленно начать антикоагулянтную терапию, способствующую развитию положительной динамики в виде регресса неврологического дефицита и улучшения общего состояния, что подтвердилось данными нейровизуализационных методов исследования (положительная динамика очаговых изменений при МРТ головного мозга и улучшение венозного кровотока по данным МР-веносинографии).

Заключение. Таким образом, при подозрении ЦВТ на фоне COVID-19 наряду с общепринятыми клиническими, лабораторно-инструментальными, нейровизуализационными методами диагностики (КТ головного мозга), основываясь на характерных клинических признаках ЦВТ, с целью достоверной верификации венозного тромбоза необходимо проводить МР-веносинографию. В случае диагностических сложностей, по рекомендациям врача-радиолога, показана МРТ головного мозга с контрастированием, что также способствует расширенной диагностике и оценке динамики ЦВТ на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferro JM, Boussier MG, Canhao P, et al; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017 Sep;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364. Epub 2017 Jul 21.
2. Рамазанов ГР, Коригова ХВ, Петриков СС. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(1):122-34. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134 [Ramazanov GR, Korigova KV, Petrikov SS. Diagnostics and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(1):122-34. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134 (In Russ.)].
3. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x
4. Spadaro A, Scott KR, Koefman A, Long B. Cerebral venous thrombosis: Diagnosis and management in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. 2021 Sep;47:24-9. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.040. Epub 2021 Mar 16.
5. Белова ЛА, Машин ВВ, Ситникова АИ, Белов ДВ. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3):8-20. doi: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 [Belova LA, Mashin VV, Sitnikova AI, Belov DV. Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020;(3):8-20. doi: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 (In Russ.)].
6. Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, et al. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018;49(1):197-200. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019483. Epub 2017 Dec 4.
7. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020 Oct;20(5):356-67. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415
8. Field TS, Hill MD. Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1598-604. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025334. Epub 2019 May 16.
9. Wen H, Jin D, Chen Y, et al. Cerebellar venous thrombosis mimicking a cerebellar tumor due to polycythemia vera: a case report. *BMC Neurol*. 2021 Jun 16;21(1):225. doi: 10.1186/s12883-021-02261-1
10. Максимова МЮ, Дубовицкая ЮИ, Брюхов ВВ, Кротенкова МВ. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов. *РМЖ*. 2017;21:1595-601. [Maksimova MYu, Dubovitskaya YuI, Bryukhov VV, Krotenkova MV. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017;21:1595-601 (In Russ.)].
11. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Dec 23;39:101906. doi: 10.1016/j.msard.2019.101906. Epub ahead of print.
12. Leite J, Ribeiro A, Goncalves D, et al. Cerebral Venous Thrombosis as Rare Presentation of Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Case Rep Infect Dis*. 2019 Jan 17;2019:7835420. doi: 10.1155/2019/7835420
13. Kumar R, Vinny PW, Nair VG, et al. Comprehensive Thrombophilia Evaluation in Cerebral Venous Thrombosis: A Single Center Cross Sectional Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38:522-8. doi: 10.1007/s12288-021-01480-3
14. Tu TM, Goh C, Tan YK, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105379. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379. Epub 2020 Oct 6.
15. Baldini T, Asiloli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-90. doi: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2.

16. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17.
17. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19—Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Oct;40(10):2404-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860. Epub 2020 Aug 7.
18. Roy D, Ghosh R, Dubey S, et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173. Epub 2020 Aug 5.
19. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10.
20. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1330-41. doi: 10.1182/blood.2020007252
21. Ghosh R, Roy D, Mandal A, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 May-Jun;15(3):1039-45. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.026. Epub 2021 May 18.
22. Hameed S, Wasay M, Soomro BA, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19 Infection: An Observational, Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11(2):55-60. doi: 10.1159/000516641. Epub 2021 May 11.
23. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020 Sep;44(9):1792-7. doi: 10.1002/cbin.11403. Epub 2020 Jun 3.
24. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:131-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086. Epub 2020 May 4.
25. Sugiyama Y, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Sep;79:30-2. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.038. Epub 2020 Jul 23.
26. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
27. Takasu S, Ariizumi M, Matsumoto S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Mar;18(1):80-5. doi: 10.1007/s12024-022-00458-5. Epub 2022 Jan 24.
28. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104989. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989. Epub 2020 May 23.
29. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117183. doi: 10.1016/j.jns.2020.117183. Epub 2020 Oct 14.
30. Romoli M, Jelcic I, Bernard-Valnet R, et al; Infectious Disease Panel of the European Academy of Neurology. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1712-26. doi: 10.1111/ene.14382. Epub 2020 Jun 30.
31. 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;2:1-8. doi: 10.1016/s2215-0366(20)30287-x
32. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):713-5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6
33. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, et al; CoroNerve Steering Committee. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):811-2. doi: 10.1136/jnnp-2020-323667. Epub 2020 Jun 5.
34. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
35. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Aug;41(8):1370-6. doi: 10.3174/ajnr.A6644. Epub 2020 Jun 18.
36. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1848-57. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020. Epub 2017 Jun 2.
37. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 May 30;23(7):47. doi: 10.1007/s11916-019-0786-9
38. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020 Aug;231(2):193-203.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007. Epub 2020 May 15.
39. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1522-30. doi: 10.1002/ajh.25979. Epub 2020 Sep 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.11.2022/12.02.2023/14.02.2023

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.

Ключева Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6814-0454>

Голдобин В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9245-8067>

Олимова Ф.З. <https://orcid.org/0000-0003-2239-0073>

Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной фибромиалгией

Меликова Н.А.^{1,2}, Филатова Е.С.², Филатова Е.Г.¹, Лиля А.М.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 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, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования – оценить влияние коморбидной фибромиалгии (ФМ) на качество жизни (КЖ) пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов с подтвержденным РА, предъявлявших жалобы на хроническую боль. Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. ФМ диагностировалась согласно критериям ACR 2016 г. Анкетирование оценивало наличие и степень выраженности: утомляемости (FSS), тревоги и депрессии (HADS), нарушений сна (PSQI), когнитивных нарушений (DSST), симптомов центральной сенситизации (CSI) и невропатического компонента боли (DN4, PD). Интенсивность болевого синдрома (БС) оценивали по 10-сантиметровой ВАШ в покое. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника EQ-5D.

Результаты. В основной (ФМ+) и контрольной (ФМ-) группах средний показатель интенсивности БС по ВАШ в покое составил 7 и 4 см ($p < 0,001$), средний балл по опроснику CSI – 50 и 38,5 ($p < 0,001$), а по опроснику PD – 17 и 11 ($p < 0,001$) соответственно. Анализ выраженности коморбидных нарушений выявил значимые различия в группах по таким параметрам, как утомляемость ($p = 0,003$), тревога ($p = 0,001$), качество сна ($p < 0,001$) и когнитивные нарушения ($p = 0,021$). КЖ пациентов (по EQ-5D) в основной группе было значимо ниже (0,52 против 0,59; $p = 0,003$). Выявлены значимые корреляционные связи между показателем КЖ по EQ-5D и значениями ВАШ, FSS и PD в обеих группах, параметрами CSI, DN4, HADS-T и числом болезненных суставов – только в основной группе.

Заключение. Сопутствующая ФМ заметно снижает КЖ пациентов с РА. Основными факторами, влияющими на КЖ у пациентов с РА и коморбидной ФМ, были интенсивность и невропатический фенотип БС, повышенная утомляемость и тревога. У пациентов с ФМ также значимо чаще выявляются нарушения сна и когнитивных функций.

Ключевые слова: фибромиалгия; ревматоидный артрит; качество жизни; центральная сенситизация.

Контакты: Нажабат Алиевна Меликова; dr.melikova.nazh@mail.ru

Для ссылки: Меликова НА, Филатова ЕС, Филатова ЕГ, Лиля АМ. Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной фибромиалгией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):41–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-41-48

Quality of life of patients with rheumatoid arthritis and comorbid fibromyalgia

Melikova N.A.^{1,2}, Filatova E.S.², Filatova E.G.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to evaluate the impact of comorbid fibromyalgia (FM) on the quality of life (QoL) of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study involved 90 patients with confirmed RA who complained of chronic pain. All patients underwent general clinical and laboratory examination. FM was diagnosed according to the 2016 ACR criteria. The questionnaires assessed the presence and severity of fatigue (FSS), anxiety and depression (HADS), sleep disorders (PSQI), cognitive impairment (DSST), symptoms of central sensitization (CSI) and the neuropathic component of pain (DN4, PD). The severity of pain syndrome (PS) was assessed by 10-cm VAS at rest. QoL was assessed using the EQ-5D questionnaire.

Results. In the main (FM+) and control (FM-) groups, the average severity of PS according to VAS at rest was 7 and 4 cm ($p < 0.001$), the average score on the CSI questionnaire was 50 and 38.5 ($p < 0.001$), and according to the PD questionnaire – 17 and 11 ($p < 0.001$), respectively. Analysis of the severity of comorbid disorders revealed significant differences between the groups in terms of such parameters as fatigue ($p = 0.003$), anxiety ($p = 0.001$), sleep quality ($p < 0.001$) and cognitive impairment ($p = 0.021$). The QoL of patients (according to

EQ-5D) in the main group was significantly lower (0.52 vs. 0.59; $p=0.003$). Significant correlations were found between the QoL index according to EQ-5D and VAS, FSS and PD values in both groups, CSI, DN4, HADS-T parameters and the number of painful joints – only in the main group.

Conclusion. Concomitant FM significantly reduces the QoL of patients with RA. The main factors affecting QoL in patients with RA and comorbid FM were the intensity and neuropathic phenotype of PS, increased fatigue and anxiety. Patients with FM are also significantly more likely to have sleep and cognitive impairments.

Keywords: fibromyalgia; rheumatoid arthritis; the quality of life; central sensitization.

Contact: Najabat Alievna Melikova; dr.melikova.nazh@mail.ru

For reference: Melikova NA, Filatova ES, Filatova EG, Lila AM. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis and comorbid fibromyalgia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):41–48.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-41-48

Самооценка пациентом качества жизни (КЖ) является важным, а в ряде случаев – основным критерием тяжести заболевания и эффективности лечения. Одним из наиболее популярных тестов для исследования связанного со здоровьем КЖ является Европейский опросник оценки качества жизни EuroQoL-5D (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). С его помощью проведены как популяционные исследования в разных возрастных группах [1], так и оценка КЖ пациентов при специфических патологиях, в том числе при ревматических заболеваниях (РЗ). Так, в исследовании В.Н. Амирджановой и соавт. [2] комплексное изучение КЖ больных ревматоидным артритом (РА) с применением опросника EQ-5D выявило взаимосвязи показателей КЖ с основными клиническими проявлениями РА, выраженностью боли и степенью активности заболевания.

Фибромиалгия (ФМ) проявляется генерализованным хроническим болевым синдромом в сочетании с утомляемостью, нарушениями сна, головной болью, тревожно-депрессивными расстройствами, когнитивными нарушениями и другими соматическими симптомами [3]. Влияние ФМ на КЖ весьма значительно. Примерно 35% людей с диагнозом ФМ сообщают о трудностях в повседневной жизнедеятельности [4]. Распространенность ФМ у пациентов с РЗ значительно выше, чем в общей популяции [5].

КЖ пациентов с РА и ФМ оценивалось в зарубежных исследованиях [6–9]. Пациенты с ФМ сообщали о более плохом КЖ по сравнению не только со здоровыми участниками исследований (контроль), но и с пациентами с другими хроническими РЗ, такими как системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит и др. Более низкое КЖ пациентов с ФМ, по данным научной литературы, было связано с выраженным снижением показателей психологического компонента здоровья, большей представленностью когнитивных нарушений и нарушений сна. В исследовании А. Kilicarlan и соавт. [10] проводилась сравнительная оценка характеристик пациентов в четырех группах: 1) РА с ФМ; 2) РА без ФМ; 3) ФМ без сопутствующего РЗ; 4) группа контроля (без ФМ, без РЗ). По результатам исследования в группах пациентов с ФМ (1-я и 3-я группы) были выявлены более высокая интенсивность болевого синдрома (БС), более высокие показатели активности РА и более низкое КЖ.

Влияние коморбидной ФМ и сопутствующих ей нарушений на КЖ пациентов с РА в России не изучалось. Де-

тальная оценка влияния компонентов ФМ, таких как утомляемость, тревожность, депрессия, нарушения сна и когнитивных функций, позволит определить наиболее значимые из них и проводить целенаправленную терапию, способную улучшить КЖ пациентов.

Цель исследования – оценить влияние коморбидной ФМ на КЖ пациентов с РА.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов с подтвержденным РА, предъявлявших жалобы на наличие хронической боли. Набор пациентов осуществлялся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с февраля 2021 г. по август 2022 г. в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз «ревматоидный артрит» в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2010 г.; 2) возраст 18–65 лет; 3) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) наличие воспалительного артрита другой этиологии; 2) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкология, заболевания почек, печени и др.), хронических заболеваний в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.); 3) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим БС, не связанным с заболеванием суставов (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полиневропатия и др.); 4) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку БС, эмоционального состояния и заполнение опросников; 5) беременность, кормление грудью; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование с определением активности РА (по индексу DAS28). ФМ диагностировалась согласно критериям ACR 2016 г.

Интенсивность БС оценивалась по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое. Наличие симптомов центральной сенситизации определялось с помощью Опросника центральной сенситизации (Central Sensitisation Inventory, CSI) [11], фенотип БС – с помощью опросников невропатической боли (Pain DETECT [12] и DN4 [13]). Утомляемость определяли по шкале степени утомляемости (Fatigue Severity Scale, FSS) [14]. Для скри-

нинга тревоги и депрессии мы использовали Госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [15]. Качество сна оценивали по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI) [16]. Когнитивные функции (скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память) оценивали с помощью теста замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST) [17]. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника EQ-5D [2]. Также была проведена оценка корреляций характеристик болевого синдрома и выраженности коморбидных нарушений с оценками КЖ в основной и контрольной группах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS19.0. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и минимального и максимального значений (min–max), качественные показатели – в виде процентного отношения. Для сравнения количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни для независимых переменных, качественных данных – критерий χ^2 Пирсона. В случаях, когда анализ проводился по небольшому количеству переменных (<5), использовали точный тест Фишера. Корреляционный анализ проведен путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было предварительно одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на заседании от 25.11.2020, выписка из протокола заседания №33-20. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. В исследование были включены 90 пациентов с РА (85 женщин и пять мужчин), поступивших в стационар для коррекции терапии. Средний возраст участников исследования составил 50 [43; 57] лет. Медиана длительности заболевания РА оказалась равной 9 [5; 13,3] годам. После неврологического осмотра и заполнения опросника диагностики фибромиалгии (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ) [18] участники исследования были разделены на две группы: основную – с наличием ФМ [ФМ(+); $n=46$ (51,1%)] и контрольную – без ФМ [ФМ(-); $n=44$ (48,9%)] (табл. 1).

Соотношение мужчин и женщин в группах ФМ(+) и ФМ(-) составило 2/44 (4,3/95,7%) и 3/41 (6,8/93,2%) соответственно, отличий в группах по данному параметру выявлено не было ($p=0,673$). Средний возраст участников исследования составил 52 [45; 60,5] года в основной группе и 48 [38,5; 56] лет – в контрольной ($p=0,085$).

Длительность РА на момент включения пациентов в исследование в основной группе была равной 8 [6; 13] годам и значимо не отличалась от длительности РА у пациентов контрольной группы (10 [5; 17] лет; $p=0,628$).

Средний показатель активности РА по индексу DAS28 был сопоставим в основной и контрольной группах и составил 4,7 [4,08; 5,8] и 4,9 [3,59; 5,62] соответственно ($p=0,557$). В основной группе два человека (4,3%) имели низкую активность РА, 25 (54,3%) – умеренную, 19 (41,3%) – высокую.

В контрольной группе шесть человек (13,6%) имели низкую активность РА, 21 (47,7%) – умеренную и 17 (38,6%) – высокую. Распределение пациентов в группах по активности РА значимо не различалось ($p=0,295$).

При сравнительном анализе общих характеристик пациентов (см. табл. 1) значимые различия в группах выявлены только по параметрам ИМТ (26,7 [23,3; 30] в основной группе против 24,6 [21,8; 27,1] – в контрольной; $p=0,022$) и ЧПС (3 [1; 6] против 5 [2; 8] соответственно; $p=0,043$), которое было меньшим у пациентов основной группы. По другим параметрам значимых различий в группах выявлено не было.

При анализе особенностей БС (табл. 2) средние значения всех примененных показателей оказались значимо выше у пациентов основной группы.

Таблица 1. Общие характеристики и клинико-лабораторные показатели пациентов основной и контрольной групп

Table 1. General characteristics and clinical and laboratory parameters of patients of the main and control groups

Параметры	Группа		p
	ФМ(+) (n=46)	ФМ(-) (n=44)	
Пол, n (%): мужчины женщины	2 (4,3) 44 (95,7)	3 (6,8) 41 (93,2)	0,673
Возраст, годы	52 [45; 60,5] (20–65)	48 [38,5; 56] (19–65)	0,085
ИМТ, кг/м ² *	26,7 [23,3; 30] (16,5–40,4)	24,6 [21,8; 27,1] (16,9–34,3)	0,022
Длительность РА, годы*	8,0 [6; 13] (1–35)	10,0 [5; 17] (1–38)	0,628
СОЭ, мм/ч*	16,0 [9,5; 23] (2–111)	18,0 [10,5; 34,5] (2–107)	0,634
СРБ, мг/мл*	5,2 [1,7; 13] (0,2–82,6)	5,95 [1,67; 15,1] (0,2–70,7)	0,747
ЧБС*	8 [6; 14] (1–28)	7 [4; 12] (1–24)	0,313
ЧПС*	3 [1; 6] (0–12)	5 [2; 8] (0–13)	0,043
DAS28, баллы*	4,7 [4,08; 5,8] (2,85–7,32)	4,9 [3,59; 5,62] (2,59–7,27)	0,557
Низкая активность РА (n, %)	2 (4,3)	6 (13,6)	0,295
Умеренная активность РА (n, %)	25 (54,3)	21 (47,7)	
Высокая активность РА (n, %)	19 (41,3)	17 (38,6)	

Примечание. * – данные представлены в виде: Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max). Здесь и в табл. 2–4 жирным шрифтом выделены значимые различия. ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов.

По результатам проведенного исследования, средняя оценка интенсивности БС в основной и контрольной группах составила по ВАШ 7 [5; 8] и 4 [2; 6] см соответственно ($p < 0,001$). При этом клинически значимую боль (ВАШ ≥ 4 см)

отмечали 34 (73,9%) пациентов основной группы и 20 (45,5%) пациентов контрольной группы ($p = 0,006$).

По опроснику центральной сенситизации (CSI) пациентами основной группы было набрано в среднем 50 [41; 60] баллов, тогда как пациентами контрольной группы – 38,5 [30,5; 46,3] балла ($p < 0,001$). Наличие симптомов центральной сенситизации (балл по опроснику CSI ≥ 40) выявлено у 31 (67,4%) участника основной группы и 18 (40,9%) участников контрольной. Частота выявления симптомов центральной сенситизации в основной группе была значимо выше ($p = 0,012$).

Характер боли оценивался по опросникам DN4 и PainDetect (PD). Средняя оценка по опроснику DN4 составила 3 [2; 5,5] и 2 [0,25; 3] балла ($p = 0,018$), а по опроснику PD – 17 [10; 23] и 11 [6,75; 14] баллов ($p < 0,001$) в основной и контрольной группах соответственно. Анализ результатов по опроснику PD показал следующее: 34,7% ($n = 16$) пациентов основной группы и 61,4% ($n = 27$) пациентов контрольной группы не имели НБ, 23,9% ($n = 11$) пациентов основной группы и 29,5% ($n = 13$) пациентов контрольной группы, возможно, имели НБ, 41,3% ($n = 19$) пациентов основной группы и 9,1% ($n = 4$) пациентов контрольной группы имели высоковероятную НБ. Пациенты основной группы значимо чаще сообщали о невропатическом характере БС ($p = 0,002$).

Коморбидные нарушения. Сравнительная оценка результатов анкетирования в основной и контрольной группах по представленности и выраженности коморбидных нарушений представлена в табл. 3.

Оценка степени утомляемости пациентов по опроснику FSS выявила значимые различия средних показателей в основной и контрольной группах по данному параметру – 48 [41,5; 57,5] против 38 [29,8; 49] соответственно ($p = 0,003$). Не имели признаков астении один пациент (2,2%) основной группы и восемь пациентов (18,2%) – контрольной, тогда как оценку ≥ 27 баллов по опроснику FSS набрали 45 (97,8%) пациентов основной и 36 (81,8%) – контрольной группы. Таким образом, утомляемость была широко представлена в обеих группах, однако признаки клинически выраженной утомляемости в основной группе выявлялись значимо чаще ($p = 0,032$).

Таблица 2. Особенности болевого синдрома у пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Features of pain syndrome in patients of the main and control groups

Параметры	Группа		p
	ФМ(+) (n=46)	ФМ(-) (n=44)	
ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	7 [5; 8] (2-10)	4 [2; 6] (1-10)	<0,001
ВАШ <4, n (%)	12 (26,1)	24 (54,5)	0,006
ВАШ ≥ 4 , n (%)	34 (73,9)	20 (45,5)	
CSI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	50 [41; 60] (28-86)	[30,5; 46,3] (38,5 (5-65))	<0,001
CSI <40, n (%)	15 (32,6)	26 (59,1)	0,012
CSI ≥ 40 , n (%)	31 (67,4)	18 (40,9)	
DN4, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	3 [2; 5,5] (0-9)	2 [0,25; 3] (0-7)	0,018
PD, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	17 [10; 23] (1-30)	11 [6,75; 14] (1-23)	<0,001
Нет НБ, n (%)	16 (34,7)	27 (61,4)	
Возможная НБ, n (%)	11 (23,9)	13 (29,5)	0,002
Высоковероятная НБ, n (%)	19 (41,3)	4 (9,1)	

Примечание. НБ – невропатическая боль.

Таблица 3. Коморбидные нарушения у пациентов основной и контрольной групп

Table 3. Comorbid disorders in patients of the main and control groups

Параметры	Группа		p
	ФМ(+) (n=46)	ФМ(-) (n=44)	
FSS, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	48 [41,5; 57,5] (17-63)	38 [29,8; 49] (4-63)	0,003
FSS <27, n (%)	1 (2,2)	8 (18,2)	0,032
FSS ≥ 27 , n (%)	45 (97,8)	36 (81,8)	
HADS-T, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	9 [8,0; 12,0] (4-20)	7 [3,75; 10,3] (0-18)	0,001
нет признаков тревоги, n (%)	8 (17,4)	25 (56,8)	<0,001
субклиническая тревога, n (%)	23 (50)	12 (27,3)	
клинически выраженная тревога, n (%)	15 (32,6)	7 (15,9)	
HADS-D, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	7 [5,5; 10,0] (1-19)	7 [4,0; 9,0] (0-14)	0,085
нет признаков депрессии, n (%)	24 (52,2)	23 (52,3)	0,852
субклиническая депрессия, n (%)	14 (30,4)	15 (34,1)	
клинически выраженная депрессия, n (%)	8 (17,4)	6 (13,6)	
PSQI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	11 [8,0; 15,0] (2-19)	7 [4,0; 11,0] (1-16)	<0,001
PSQI <5, n (%)	5 (10,9)	16 (36,4)	0,006
PSQI ≥ 5 , n (%)	41 (89,1)	28 (63,6)	
DSST, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	30 [25; 35] (19-49)	34 [29; 42] (20-62)	0,021

Анализ результатов опросника HADS не выявил значимых различий в группах по подшкале «Депрессия» – в среднем 7 баллов в обеих группах ($p=0,085$). Однако выявлена значимая разница по подшкале «Тревога» – 9 [8,0; 12,0] против 7 [3,75; 10,3] в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,001$). Субклиническая и клинически выраженная тревога также значимо чаще наблюдалась у пациентов с ФМ (основная группа).

Средний индекс качества сна согласно Питтсбургскому опроснику (PSQI) составил 11 [8,0; 15,0] в основной группе и 7 [4,0; 11,0] – в контрольной ($p<0,001$). Более 5 баллов по данному опроснику набрали 41 пациент (89,1%) основной группы и 28 (63,6%) пациентов контрольной группы ($p=0,006$).

Значимые различия в группах выявлены также по результатам теста замены цифр символами (DSST) – 30 [25; 35] баллов против 34 [29; 42] баллов в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,021$).

КЖ пациентов с РА. КЖ пациентов оценивалось по опроснику здоровья EQ-5D (табл. 4).

Анализ КЖ выявил значимые различия в основной и контрольной группах как по индексу EQ-5D (0,52 [0,138; 0,59] против 0,59 [0,52; 0,69]; $p=0,003$), так и по EQ-5D (VAS) (40 [35; 50] мм против 65 [50; 70] мм; $p<0,001$).

Были выявлены значимые корреляционные связи между показателем КЖ EQ-5D и параметрами ВАШ (-0,575; $p<0,001$ против -0,364; $p=0,015$), FSS (-0,431; $p=0,007$ против -0,321; $p=0,033$), PD (-0,55; $p<0,001$ против -0,328; $p=0,03$) и в основной, и в контрольной группах (соответственно). В основной группе также выявлены значимые связи EQ-5D с CSI (-0,456; $p=0,004$), DN4 (-0,64; $p<0,001$), HADS-T (-0,412; $p=0,01$), ЧБС (-0,384; $p=0,021$).

Обсуждение. РА и ФМ являются одними из наиболее распространенных причин хронической скелетно-мышечной боли и инвалидности. РА имеет четкую патофизиологию и ряд клинических и лабораторных маркеров, которые способны подтвердить наличие данного заболевания, в то время как биологическая основа ФМ менее определена, критерии диагностики носят клинический (во многом субъективный) характер. ФМ в настоящее время считается самостоятельным заболеванием и согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра относится к первичной генерализованной хронической боли [19]. Клиническую картину ФМ наряду с генерализованным хроническим БС составляет совокупность выраженных психических и соматических расстройств. Наиболее значимыми для постановки диагноза ФМ являются выраженность усталости, когнитивных нарушений, нарушений сна и депрессии. Перечисленные нарушения часто встречаются и нередко коморбидны самым различным соматическим и психическим заболеваниям, в том числе и РА.

Полученные нами результаты не продемонстрировали значимых различий среди пациентов с ФМ и без нее по индексу DAS28. Вместе с тем в большинстве исследований, а также по результатам нескольких

метаанализов коморбидная ФМ была ассоциирована с более высокими показателями активности РА [20–22]. Эти факты интерпретируются как свидетельство роли воспаления в патогенезе нейропластических изменений в ЦНС [23]. Однако в исследовании А.С. Gist и соавт. [24], посвященном оценке влияния ФМ на течение РА у пациентов в австралийской популяции, не было выявлено значимых различий по индексу DAS28 в группах пациентов с ФМ и без нее; несмотря на это, как и в нашем исследовании, пациенты с ФМ имели более низкое КЖ. В метаанализах, проведенных S.J. Duffield и соавт. [21] и S.S. Zhao и соавт. [22] с целью оценки влияния коморбидной ФМ на состояние пациентов с РА, отмечалось, что более высокие показатели активности РА у пациентов с коморбидной ФМ были связаны с субъективными параметрами индекса DAS28 (ЧБС и общей оценкой активности заболевания пациентом по ВАШ), тогда как объективные компоненты индекса DAS28 (СОЭ, ЧПС) в большинстве включенных исследований значимо не различались в группах пациентов с ФМ и без нее.

Наличие у пациентов с РА коморбидной ФМ оказывает негативное влияние на физические, психологические и социальные сферы жизнедеятельности [22], и, следовательно, для оценки состояния пациентов необходимы показатели, охватывающие множество аспектов КЖ [25]. В нашем исследовании КЖ пациентов с РА оценивалось по опроснику EQ-5D и оказалось значимо ниже в группе пациентов с коморбидной ФМ. Аналогичные данные были получены в большинстве ранее проведенных исследований [9, 26, 27].

Более низкое КЖ у пациентов с РА и коморбидной ФМ по сравнению с пациентами с РА без ФМ при сопоставимом уровне активности воспалительного процесса указывает на наличие других (невоспалительных) факторов, оказывающих влияние на общее состояние пациентов.

Клинически значимую боль отметили 34 (73,9%) пациентов основной группы (с коморбидной ФМ) и 20 (45,5%) пациентов контрольной группы ($p=0,006$). Признаки центральной сенситизации (по опроснику CSI) в нашем исследовании были выявлены у большинства (67,4%) пациентов основной группы. А высоковероятную НБ согласно опроснику PainDetect имели 41,3% пациентов основной группы и лишь 9,1% пациентов контрольной группы.

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую связь оценки КЖ с интенсивностью БС (по 10-сантиметровой ВАШ в покое) и наличием невропатических дескрипторов боли (по опроснику PD) у исследованных пациентов в обеих группах. В основной группе

Таблица 4. *КЖ пациентов основной и контрольной групп*
Table 4. *QoL of patients of the main and control groups*

Параметры	Группа		P
	ФМ(+) (n=46)	ФМ(-) (n=44)	
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	0,52 [0,138; 0,59] (от -0,07 до 0,73)	0,59 [0,52; 0,69] (от -0,02 до 1)	0,003
EQ-5D (VAS), Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	40 [35; 50] (20–80)	65 [50; 70] (10–90)	<0,001

были также выявлены корреляционные связи EQ-5D с опросниками CSI и DN4, а также с сообщаемым пациентами параметром – ЧБС. Эти факты подтверждают полученные ранее данные о смешанном механизме БС при РА [28–30], а также указывают на влияние нейрогенных (невропатических и ноципластических) факторов на КЖ при РА.

Согласно исследованиям, клинически выраженная утомляемость выявляется у 40–80% пациентов с РЗ и является предиктором общего плохого самочувствия пациентов и их инвалидизации [14, 31]. В проведенном исследовании корреляция КЖ с утомляемостью была значимой в обеих группах, однако признаки клинически выраженной утомляемости в основной группе – ФМ(+) – выявлялись значимо чаще ($p=0,032$), что указывает на роль невоспалительных факторов в ее патогенезе.

Пациенты с ФМ и РЗ часто имеют сопутствующие психические расстройства [32, 33]. Анализ результатов опросника HADS не выявил значимых различий в группах по подшкале «Депрессия» – средний балл оказался равным пограничному значению (7 баллов в обеих группах). Однако были установлены значимые различия в основной и контрольной группах по подшкале «Тревога» (9 [8,0; 12,0] против 7 [3,75; 10,3] соответственно; $p=0,001$) и значимо более высокая частота выявления признаков субклинической и клинически выраженной тревоги в группе пациентов с ФМ ($p<0,001$), что подтверждает данные о высокой представленности тревожных расстройств при ФМ. Степень выраженности признаков тревоги значимо коррелировала с КЖ пациентов в основной группе – ФМ(+).

Предположение о взаимосвязи ФМ и нарушений сна впервые было выдвинуто Н. Moldofsky и соавт. в 1975 г. [34]. Последующие исследования показали, что от 65 до 99% людей с диагнозом ФМ сообщают о плохом качестве сна [35]. Метаанализ исследований «случай-контроль», проведенный С. Climent-Sanz и соавт. в 2020 г. [36], показал, что по сравнению со здоровыми контрольными группами люди с ФМ показывают значительно более низкую продуктивность и качество сна, меньшую продолжительность сна, задержку засыпания и больший процент поверхностных стадий сна при оценке с помощью полисомнографии. Кроме того, было показано, что плохое качество сна связано с увеличением интенсивности боли, и это является усугубляющим фактором в отношении других симптомов ФМ, таких как усталость, когнитивные проблемы и КЖ. В проведенном нами исследовании качество сна пациентов с ФМ (основная группа) было значимо хуже,

однако среднее значение данного параметра в контрольной группе по опроснику PSQI (7 баллов) также соответствовало наличию признаков нарушений сна. Корреляционный анализ не выявил значимой связи нарушений сна с КЖ исследованных пациентов.

Симптомами когнитивных нарушений при ФМ могут быть «фиброзный туман», феномены забывчивости, кратковременной потери памяти, снижения умственной активности, трудности концентрации внимания и трудности в многозадачности при отвлечении внимания [3]. Когнитивные функции в нашем исследовании мы оценивали с помощью теста замены цифр символами (DSST), и баллы, набранные пациентами основной группы, были статистически значимо ниже. Однако следует заметить: средняя популяционная норма по опроснику DSST равна $67,0\pm 9,6$ балла [17], что значительно превышает результаты, полученные при тестировании участников нашего исследования (30 и 34 балла в основной и контрольной группах соответственно). Значимой связи когнитивных нарушений и КЖ выявлено не было.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Исследование являлось одноцентровым и проводилось в условиях федерального научно-исследовательского института, вследствие чего участники в большинстве случаев имели тяжелое течение РА. Это могло повлиять на выявленную по результатам нашего исследования высокую распространенность ФМ и ряд других показателей. Отсутствие в исследовании участников, находившихся в стадии ремиссии РА, также не позволяет полностью применить полученные данные к популяции пациентов с РА. Для более детальной оценки влияния коморбидных нарушений на КЖ пациентов с РА и ФМ целесообразен набор группы пациентов с «чистой» ФМ без сопутствующего РЗ. Подтверждение представленных результатов также требует проведения более масштабного исследования.

Заключение. Таким образом, сопутствующая ФМ значимо снижает КЖ пациентов с РА. Основными факторами, влияющими на КЖ у пациентов РА и коморбидной ФМ, были интенсивность и невропатический фенотип БС, повышенная утомляемость и тревога; именно на них, по-видимому, следует направить терапевтическое воздействие. У пациентов с коморбидной ФМ также значимо чаще выявляются нарушения сна и когнитивных функций. Дальнейшее изучение ФМ при РА может оказать большое влияние на лечение таких пациентов с применением мультидисциплинарного подхода в рамках биопсихосоциальной модели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова ЕА, Хабибуллина АР, Аистов АВ и др. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(3):99–107. doi: 10.15372/SSMJ20200314 [Aleksandrova EA, Khabibullina AR, Aistov AV, et al. Russian population health-related quality of life indicators calculated using the EQ-5D-3L questionnaire. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(3):99–107. doi: 10.15372/SSMJ20200314 (In Russ.)].
2. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(3):69–76. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691 [Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of russian version of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69–76. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691 (In Russ.)].
3. Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2016 Sep;31(5):51–63. doi: 10.7748/ns.2016.e10550

4. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Apr;20(4):25. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x
5. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jan;30(1):94-100. doi: 10.1097/BOR.0000000000000464
6. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, et al. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):67-74.
7. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res.* 2009 Nov;67(5):425-31. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.01.001
8. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):679-84. doi: 10.1007/s10067-006-0359-2
9. Owayolu N, Owayolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy individuals. *Clin Rheumatol.* 2011 May;30(5):655-64. doi: 10.1007/s10067-010-1604-2
10. Kilicarslan A, Yurdakul FG, Bodur H. Diagnosing fibromyalgia in rheumatoid arthritis: The importance of assessing disease activity. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2018 May;64(2):133-9. doi: 10.5606/tftrd.2018.1618
11. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ и др. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):51-6. doi: 10.17116/jnevro202012006151 [Esin OR, Gorobets EA, Khairullin IKh, et al. Central Sensitization Inventory – a Russian version. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(6):51-6. doi: 10.17116/jnevro202012006151 (In Russ.)].
12. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488
13. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010
14. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, et al. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Oct;72(10):369-409. doi: 10.1002/acr.24246
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
16. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
17. Латышева НВ, Филатова ЕГ, Осипова ДВ. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни.* 2018;8(2):10-6. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16 [Latysheva NV, Filatova EG, Osipova DV. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2018;8(2):10-6. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16 (In Russ.)].
18. Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, et al. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One.* 2012;7(5):e37504. doi: 10.1371/journal.pone.0037504
19. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
20. Salaffi F, Gerardi MC, Atzeni F, et al. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017 Dec;37(12):2035-42. doi: 10.1007/s00296-017-3792-4
21. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug;57(8):1453-60. doi: 10.1093/rheumatology/key112
22. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101423. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.005
23. Каратеев АЕ. Фенотипы скелетно-мышечной боли. *Opinion Leader.* 2019;3(21):11-20. [Karateev AE. Phenotypes of musculoskeletal pain. *Opinion Leader.* 2019;3(21):11-20 (In Russ.)].
24. Gist AC, Guymier EK, Eades LE, et al. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis.* 2018 Mar;21(3):639-46. doi: 10.1111/1756-185X.13055
25. Walker JG, Littlejohn GO. Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):671-3. doi: 10.1007/s10067-006-0450-8
26. Bucourt E, Martaille V, Goupille P, et al. A Comparative Study of Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Sjögren's Syndrome; Impact of the Disease on Quality of Life, Psychological Adjustment, and Use of Coping Strategies. *Pain Med.* 2021 Feb;22(2):372-81. doi: 10.1093/pm/pnz255
27. Moyano S, Scolnik M, Vergara F, et al. Evaluation of Learned Helplessness, Perceived Self-efficacy, and Functional Capacity in Patients With Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2019 Mar;25(2):65-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000769
28. Филатова ЕС, Ли́ла АМ, Парфенов ВА. Невропатическая боль при ревматоидном артрите. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-60-65 [Filatova ES, Lila AM, Parfenov VA. Neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):60-5. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-60-65 (In Russ.)].
29. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):197-209. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):197-209. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209 (In Russ.)].
30. Филатова ЕС, Эрдес ШФ, Филатова ЕГ. Центральная регуляция боли у пациентов с заболеванием суставов и подходы к терапии. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):159-64. doi: 10.17116/terarkh20168812159-164 [Filatova ES, Erdes SF, Filatova EG. Central regulation of pain in patients with joint disease and approaches to therapy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(12):159-164. doi: 10.17116/terarkh20168812159-164 (In Russ.)].
31. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, et al. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs.* 2007 Nov;16(11C):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2702.2007.02082.x
32. Vallerand IA, Patten SB, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 May;31(3):279-84. doi: 10.1097/BOR.0000000000000597

33. Gonzalez E, Elorza J, Failde I. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: their effect on the quality of life patients. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010 Sep-Oct;38(5):295-300.
34. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975 Jul-Aug;37(4):341-51. doi: 10.1097/00006842-197507000-00008
35. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):100-51. doi: 10.1007/s12016-015-8509-4
36. Climent-Sanz C, Marco-Mitjavila A, Pastells-Peiro R, et al. Patient Reported Outcome Measures of Sleep Quality in Fibromyalgia: A COSMIN Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr;17(9):2992. doi: 10.3390/ijerph17092992

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.10.2022/30.01.2023/03.02.2023

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.

Меликова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-9633-3026>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Прогнозирование церебральной ишемии при каротидном стентировании по интенсивности предоперационного ультразвукового сигнала от бляшки

Танашян М.М., Медведев Р.Б., Ануфриев П.Л., Гемджян Э.Г.,
Щипакин В.Л., Кошечев А.Ю., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Стентирование сонных артерий является действенным методом улучшения церебральной перфузии; оценка рисков церебральной эмболии, связанной с этим вмешательством, остается актуальной темой исследований.

Цель исследования – выявить предикторы образования церебральной эмболии, связанной с каротидной ангиопластикой со стентированием (КАС).

Материал и методы. В проспективное поисковое исследование были последовательно включены находившиеся на лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) 46 больных (возраст от 44 лет до 81 года, медиана – 65 лет) с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, которым была выполнена КАС. В исследование не включались пациенты с рестенозом, инсультом с тяжелой инвалидизацией, наличием противопоказаний к приему антиагрегантов, статинов и проведению МРТ-исследования. Всем пациентам было проведено предоперационное ультразвуковое (УЗ) исследование и послеоперационное гистологическое исследование частиц в противоземболических защитных устройствах каротидных стентов. Состояние вещества головного мозга до и через 24 ч после КАС оценивалось с помощью диффузионно-взвешенной МРТ. Для выявления предикторов развития церебральной эмболии клинические характеристики пациентов вместе с УЗ- и морфологическими данными были исследованы в многофакторном статистическом анализе.

Результаты. Предоперационный УЗ-сигнал от атеросклеротической бляшки высокой (оценочно выше 35 дБ) интенсивности ассоциировался с плотным веществом (в защитном устройстве) вида «фиброз с кальцинозом» и «кальцификат» и с высокой вероятностью (80%; 95% доверительный интервал 71–85%) прогнозировал интраоперационную эмболизацию сосудов мозга с появлением новых очагов ишемии (НОИ). При невысокой же (не выше 35 дБ) интенсивности предоперационного УЗ-сигнала вероятность образования НОИ была статистически значимо ниже (50%).

Заключение. Интенсивность УЗ-сигнала и плотность вещества в защитном устройстве связаны прямой зависимостью. Высокая интенсивность предоперационного УЗ-сигнала (оценочно выше 35 дБ) является неблагоприятным предиктором образования (с вероятностью около 80%) НОИ, связанных с КАС.

Ключевые слова: каротидный стеноз; стентирование сонной артерии; атеросклероз; церебральная эмболия; прогноз эмболии.

Контакты: Роман Борисович Медведев; medvedev-roman@yandex.ru

Для ссылки: Танашян ММ, Медведев РБ, Ануфриев ПЛ, Гемджян ЭГ, Щипакин ВЛ, Кошечев АЮ, Кротенкова МВ. Прогнозирование церебральной ишемии при каротидном стентировании по интенсивности предоперационного ультразвукового сигнала от бляшки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-49-56

Prediction of cerebral ischemia during carotid stenting depending on the intensity of the preoperative ultrasound signal from the plaque

Tanashyan M.M., Medvedev R.B., Anufriev P.L., Gemdzian E.G.,
Shchipakin V.L., Koshcheev A.Yu., Krotenkova M.V.
Research Centre of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Carotid stenting is an effective method for improving cerebral perfusion; risk assessment of cerebral embolism associated with this intervention remains a hot research topic.

Objective: to identify predictors of cerebral embolism associated with carotid angioplasty with stenting (CAS).

Material and methods. A prospective exploratory research included 46 patients (age from 44 to 81 years, median 65 years) with atherosclerotic stenosis of the internal carotid artery, who underwent CAS and were treated at the Scientific Center of Neurology (Moscow). The study did not include patients with restenosis, stroke with severe disability, contraindications for antiplatelet therapy, statins, and MRI examination. All patients underwent preoperative ultrasonographic (US) examination and postoperative histological examination of particles in carotid stent embolic protection devices. The state of the brain was assessed before and 24 hours after CAS using diffusion-weighted MRI. To identify predictors of the development of cerebral embolism, the clinical characteristics of patients, together with ultrasonographic and morphological data, were examined in a multivariate statistical analysis.

Results. Preoperative US signal from an atherosclerotic plaque of high (estimated above 35 dB) intensity was associated with dense matter (in a protective device) of the "fibrosis with calcification" and "calcification" type and with a high probability (80%; 95% confidence interval 71–85%) predicted intraoperative embolization of cerebral vessels with the acute ischemic lesions (AIL) formation. In a low (not higher than 35 dB) intensity of the preoperative ultrasound signal, the probability of AIL formation was statistically significantly lower (50%).

Conclusion. There is a direct correlation between the intensity of the ultrasound signal and the density of the substance in the protective device. A high intensity of the preoperative ultrasound signal (estimated above 35 dB) is an unfavorable predictor of AIL, associated with CAS (with a probability of about 80%).

Keywords: carotid stenosis; stenting of the carotid artery; atherosclerosis; cerebral embolism; embolism prognosis.

Contact: Roman Borisovich Medvedev; medvedev-roman@yandex.ru

For reference: Tanashyan MM, Medvedev RB, Anufriev PL, Gemdzhian EG, Shchipakin VL, Koshcheev AY, Krotchenkova MV. Prediction of cerebral ischemia during carotid stenting depending on the intensity of the preoperative ultrasound signal from the plaque. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-49-56

Одной из ведущих причин развития цереброваскулярной патологии является атеросклеротическое поражение артерий, питающих головной мозг. Важным инструментом улучшения церебральной перфузии в такой ситуации может стать ангиорекострукция сосудов мозга (и в первую очередь сосудов каротидной системы).

В последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается существенный рост частоты эндоваскулярных операций, включая каротидную ангиопластику со стентированием (КАС) [1, 2]. При этой операции существует риск эмболических осложнений в веществе мозга, что побуждает искать методы их предоперационного прогнозирования. В ряде исследований была показана связь между морфологическим строением (по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ) компонентов (очагов атероматоза и кровоизлияния) атеросклеротической бляшки (АСБ) и церебральной эмболией (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии – ДВ-МРТ) [3–6]. Работ, в которых исследовалась бы связь между ультразвуковой (УЗ) визуализацией АСБ при предоперационном ультразвуковом исследовании (УЗИ) и морфологическим содержанием частиц в фильтрующих устройствах, в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Целью настоящего исследования является определение возможных УЗ-предикторов возникновения церебральной эмболии, обусловленной КАС, выявление связи интенсивности УЗ-сигнала при предоперационном УЗИ с составом вещества в противоземболическом защитном устройстве каротидного стента.

Материал и методы. В проспективное поисковое исследование были последовательно включены 46 пациентов Научного центра неврологии (Москва): 28 мужчин и 18 женщин с медианой (и совпадающей с ней средней) возраста 65 лет (диапазон от 44 лет до 81 года) с верифицированным (по результатам УЗИ) атеросклеротическим стенозом (симптомным и асимптомным) сонных артерий, измеренным по алгоритму исследования NASCET [7]. Выбор вмешательства (открытое или эндоваскулярное) определялся комиссионно сосудистым и рентгенэндоваскулярным хирургами с привлечением ангионевролога. Стеноз у пациента считался симптомным, если в течение последних 6 мес (до проведения КАС) у него имелись ипсилатер-

ральные симптомы ретинальной ишемии, транзиторные ишемические атаки или ишемический инсульт [8]. В исследование не включались пациенты, поступившие для лечения каротидных стенозов (обусловленных развитием рестеноза после проведенной ранее каротидной эндартерэктомии), пациенты с инсультом (приведшим к тяжелой инвалидизации), а также больные с наличием противопоказаний к приему антиагрегантных препаратов, статинов и проведению МРТ-исследования. Все пациенты (или их законно уполномоченные представители) подписали добровольное информированное согласие на проведение оперативного лечения, исследование было одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/14 от 19.10.2020).

Большую часть больных старше 60 лет составили лица мужского пола. У большинства больных течение атеросклеротического процесса (судя по анамнестическим данным и результатам неврологического обследования) было бессимптомным. Почти у всех больных (93%) диагностировалась артериальная гипертензия, каждый второй пациент имел не менее трех факторов риска развития сосудистого заболевания.

В соответствии с разработанным протоколом исследования всем пациентам в пред- и послеоперационном периоде проводилось УЗИ сонных артерий (аппарат Philips iE 33) с использованием линейного датчика с частотой излучения 11 мГц. Стандартизация протокола измерений позволяла минимизировать возможную погрешность измерения (ошибка не превышала ± 2 дБ). Алгоритм УЗ-обследования был аналогичен тому, который использовали ранее в работе по сопоставлению ультразвуковых и микроскопических параметров АСБ, удаленных при каротидной эндартерэктомии (КЭ) [9].

Показанием к хирургическому вмешательству у бессимптомных больных являлся стеноз сонной артерии $>70\%$ (что согласуется с результатами исследования SAPPHIRE [10]). За 7 дней до проведения эндоваскулярного вмешательства назначались аспирин (100 мг) и клопидогрел (75 мг). Все процедуры стентирования были выполнены на одной и той же биплановой ангиографической установке (Innova 3131; General Electric) под местной анестезией, с помощью чрескожного трансфеморального доступа, одной и той же нейроинтервенционной командой

врачей. Диагностическую рентгеноконтрастную ангиографию выполняли до и после процедуры стентирования. В качестве защитных устройств использовались (в соответствии с диаметром дистального сегмента внутренней сонной артерии – ВСА) системы противэмболической защиты мозга Emboshield NAV 6 и Filter Wire – в 28 (61%) и 18 (39%) случаях соответственно. В зависимости от диаметра и протяженности АСБ применялись двухслойные низкопрофильные стенты Casper и CGUARD – в 35 (76%) и 9 (20%) случаях соответственно, а также саморасширяющиеся нитиноловые стенты Acculink – у двух пациентов (4%). Для достижения оптимального результата стентирования у большинства (n=45; 98%) больных проводилась (после позиционирования и раскрытия стента) постдилатация с использованием баллонного катетера Viatrac 14 Plus. После КАС двойная антиагрегантная терапия продолжалась не менее 3 мес (ацетилсалициловая кислота назначалась пожизненно).

Состояние вещества головного мозга до вмешательства и через 24 ч после него оценивали с помощью ДВ-МРТ (система визуализации с магнитной индукцией 3 Т, томограф Magnetom Verio; Siemens Medical System). Гиперинтенсивные повреждения вещества мозга, отсутствовавшие до ангиорекострукции, расценивались как признаки эмболии, связанной с эндovasкулярным вмешательством. Число новых очагов ишемии (НОИ) по данным ДВ-МРТ подсчитывалось одним независимым нейрорадиологом, не обладавшим информацией о клинических и интервенционных данных. Неврологическое обследование каждого пациента с оценкой дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) проводилось независимым неврологом через 24 ч после процедуры стентирования [11, 12].

После завершения процедуры стентирования система противэмболической защиты мозга извлекалась и ее содержимое отправлялось на гистологическое исследование. В каждом случае производился продольный разрез стенки защитного устройства с последующим изготовлением отпечатка его внутренней поверхности на предметном стекле. Фрагменты каменной плотности подвергались декальцикации и последующей заливке в парафин с изготовлением на микротоме срезов толщиной 5–6 мкм. Срезы и отпечатки окрашивались гематоксилином Карazzi и эозином. Гистологические препараты оцифровывали сканером микропрепаратов Pannoramic midi (3D Histech) для последующего морфометрического анализа (проводилась оценка размеров потенциально эмбологенного материала, выявленного в защитном устройстве).

Статистический анализ включал оценку однородности сравниваемых групп пациентов по категориальным переменным (критерием Фишера–Фримена–Холтона) и непрерывным переменным (непарным t-критерием Стьюдента или U-критерием Манна–Уитни, в зависимости от результатов оценки распределений на нормальность), а также ROC-анализ. Все критерии двусторонние. В таблице категориальные переменные представлены абсолютной и относительной частотами (%), непрерывные – средним арифметическим со стандартным отклонением. Использовался статистический пакет SPSS 20.0. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Технический успех КАС (по данным контрольной ангиографии и УЗИ) был достигнут у всех пациентов. У 24 (52%) больных через 24 ч после вмешательства по данным ДВ-МРТ были выявлены НОИ, однако неврологических нарушений (включая транзиторную ишемическую атаку и ишемический инсульт) ни у одного из пациентов обнаружено не было. Выявленные очаги (размер которых не превышал 5 мм) в большинстве случаев (95%) локализовались в корковом веществе мозга на стороне вмешательства. Количество очагов варьировало от 1 до 15.

Две группы больных: с НОИ (обнаруженными при ДВ-МРТ через 24 ч после вмешательства) и без них – сравнивались нами по следующим характеристикам: пол, возраст, индекс массы тела, наличие антиагрегантной терапии в анамнезе, уровень холестерина, степень стеноза ВСА, наличие окклюзии контралатеральной ВСА, интервал времени между началом симптомов и вмешательством, количество ранее проведенных оперативных вмешательств на коронарных и брахиоцефальных артериях и т. д. (см. таблицу). Из всех рассмотренных характеристик только межгрупповое различие по интенсивности предоперационного УЗ-сигнала (от фрагментов АСБ в области наибольшего сужения просвета ВСА) достигало статистической значимости ($p=0,01$). Для остальных характеристик строгой статистической значимости получено не было (в части случаев, по-видимому, из-за недостаточности объема выборки).

При гистологическом исследовании отпечатков внутренней поверхности фильтрующих устройств были обнаружены частицы следующего состава (рис. 1):

- клеточные компоненты крови (свежие эритроциты, тромбоциты, нити фибрина, лейкоциты) без фрагментов АСБ – 38 (83%);
- комплексы клеток сосудистой стенки (фибробластоподобные клетки размером 300 мкм с единичными соединительнотканными волокнами и без них) – 2 (4%);
- фрагменты фиброза с кальцинозом размером 500–1000 мкм, кальцификат;
- кальцификат с комплексом клеток сосудистой стенки (не более 200 мкм) – 6 (13%).

Анализ связи вида морфологии субстрата (в защитном устройстве) и наличия или отсутствия НОИ в веществе мозга показало, что такие морфологические субстраты, как «фрагменты фиброза с кальцинозом» и «кальцификат», имелись преимущественно у пациентов, у которых образовались НОИ. Другие виды морфологических субстратов (клеточные компоненты крови без фрагментов АСБ, комплекс клеток сосудистой стенки, кальцификат с комплексом клеток сосудистой стенки) имелись у пациентов как с НОИ, так и без них (см. рис. 1). Морфологическим субстратам «фрагменты фиброза с кальцинозом» и «кальцификат» при предоперационном ультразвуковом обследовании соответствовала наибольшая (>35 дБ) интенсивность УЗ-сигнала (рис. 2). При меньшей (≤ 35 дБ) интенсивности УЗ-сигнала частота образования или необразования НОИ была примерно одинакова. Интенсивный (>35 дБ) УЗ-сигнал (при предоперационном УЗИ АСБ) может рассматриваться как прогностический признак образования НОИ, связанных с КАС

(при этом в защитном устройстве каротидного стента обнаруживаются вещества преимущественно вида «фрагменты фиброза с кальцинозом» и «кальцификаты»). Высокая (>35 дБ) предоперационная интенсивность УЗ-сигнала является неблагоприятным предиктором образования (с вероятностью 80%; 95% ДИ 71–85) НОИ, связанных с КАС, с чувствительностью и специфичностью 80% ($p=0,05$ по результатам ROC-анализа). При невысокой (оценочно ≤ 35 дБ) предоперационной интенсивности УЗ-сигнала вероятность образования или необразования

НОИ (связанных с КАС) составляет 50% на 50%, при этом никакой значимой связи с видом вещества в защитном устройстве не выявляется.

Если проранжировать виды морфологического субстрата в защитной ловушке от менее плотного к более плотному, то интенсивность предоперационного УЗ-сигнала от АСБ также проранжируется от менее интенсивного к более интенсивному УЗ-сигналу: 6 (1,7–11,4) дБ, 31,5 (29–34,0) дБ, 39,5 (36,0–40,8) дБ и 42 дБ (рис. 3).

Сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием НОИ, выявленных после КАС

Comparison of groups of patients with and without AIL diagnosed after CAS

Характеристики	Все пациенты (n=46)	Пациенты с НОИ после КАС (n=24)	Пациенты без НОИ после КАС (n=22)
Пол, n (%):			
мужчины	28 (61)	14 (50)	14 (50)
женщины	18 (39)	10 (56)	8 (44)
Возраст, годы, медиана (диапазон)	65 (44–81)	65 (44–81)	65 (57–79)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±σ	29,2±3,3	28,2±3,1	29,2±4,4
Симптомный стеноз, n (%)	5 (11)	3 (60)	2 (40)
Бессимптомный стеноз, n (%)	41 (89)	20 (49)	21 (51)
Степень стеноза, %, M±σ	77,0±7,6	77,0±7,1	77,0±9,2
Окклюзия контралатеральной ВСА, n (%)	2 (4)	1 (50)	1 (50)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (93)	23 (54)	20 (46)
Стенокардия напряжения, n (%)	5 (11)	4 (80)	1 (20)
Инфаркт миокарда до КАС, n (%)	6 (13)	5 (83)	1 (17)
Операции на коронарных артериях до КАС, n (%)	5 (11)	4 (80)	1 (20)
Операции на брахиоцефальных артериях, n (%)	13 (28)	8 (62)	5 (38)
Сахарный диабет, n (%)	13 (28)	8 (62)	5 (38)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (24)	9 (82)	2 (18)
Курение, n (%)	20 (43)	13 (65)	7 (35)
Прием аспирина, n (%)	19 (41)	15 (79)	4 (21)
Прием клопидогрела, n (%)	2 (4)	2 (100)	0
Терапия статинами, n (%)	39 (85)	24 (62)	15 (38)
Гипогликемическая терапия, n (%)	12 (26)	7 (58)	5 (42)
Антигипертензивная терапия, n (%)	39 (85)	24 (62)	15 (38)
ЛПНП, ммоль/л, M±σ	1,7±0,6	1,7±0,6	1,6±0,5
Общий холестерин, ммоль/л, M±σ	4,5±1,0	4,7±0,9	4,4±0,3
Интенсивность предоперационного УЗ-сигнала от АСБ, дБ, медиана (диапазон)	13,7 (0,8–42,0)	29,0 (1,6–42,0)*	12,5 (0,8–34,0)*

Примечание. * – различия статистически значимы ($p=0,01$). ЛПНП – липопroteиды низкой плотности.

Обсуждение. КАС с использованием защиты головного мозга от эмболии является признанным методом лечения у надлежащим образом отобранных пациентов с прогнозируемым низким послеоперационным уровнем неврологических осложнений и смертности [13]. Одними из широко применяемых являются защитные устройства фильтрующего типа (особенно при лечении пациентов с недостаточным коллатеральным кровообращением), поскольку они не требуют временной окклюзии кровотока во время процедуры [14]. Тем не менее риск дистальной эмболии, связанный с процедурой КАС, остается. При исследовании отпечатков внутренней поверхности системы противэмболической защиты частицы вещества обнаруживались нами во всех случаях (100%), в других исследованиях приводятся следующие данные: 81% [15], 84% [16] и 100% [17]. В ряде исследований сообщается, что наличие кровоизлияния внутри АСБ (обнаруживаемого с помощью МРТ-визуализации) может прогнозировать риск эмболизации сосудов головного мозга во время КАС [18, 19].

Вещество в защитном устройстве каротидного стента состояло преимущественно из клеточных компонентов крови без фрагментов АСБ (83%), в остальных случаях – из клеток сосудистой стенки, фиброза с кальцинозом, а также кальцификата и кальцификата с комплексом клеток сосудистой стенки.

Нами выявлено, что интенсивность УЗ-сигнала при предоперационном исследовании АСБ прямо связана с плотностью фрагментов в защитном устройстве, а высокоинтенсивный (>35 дБ) предоперационный УЗ-сигнал от АСБ с высокой долей вероятности (около 80%) прогнозирует интраоперационную эмболизацию сосудов мозга (детектируемую методом ДВ-МРТ через 24 ч после

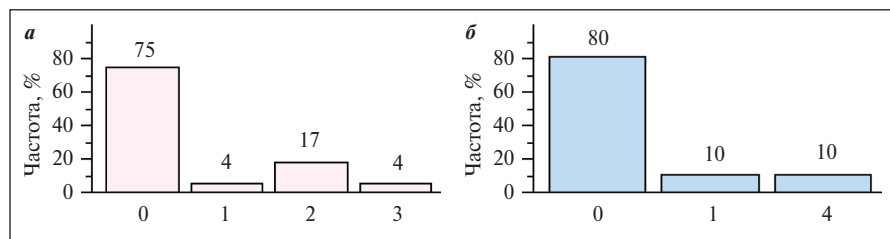


Рис. 1. Распределение видов морфологического субстрата в защитном устройстве каротидного стента при наличии (а) и отсутствии (б) НОИ, связанных с КАС: 0 – клеточные компоненты крови без фрагментов АСБ; 1 – комплекс клеток сосудистой стенки; 2 – фрагмент фиброза с кальцинозом; 3 – кальцификат; 4 – кальцификат с комплексом клеток сосудистой стенки

Fig. 1. Distribution of morphological substrate types in the protective device of the carotid stent in the presence (a) and absence (b) of the CAS-related AIL: 0 – cellular components of the blood without atherosclerotic plaque (ASP) fragments; 1 – a complex of vascular wall cells; 2 – a fragment of fibrosis with calcification; 3 – calcification; 4 – a calcification with a complex of vascular wall cells

КАС). Высокоинтенсивный предоперационный УЗ-сигнал соответствовал морфологическим субстратам «фрагменты фиброза с кальцинозом» и «кальцификат» в защитном устройстве (рис. 4). При невысокоинтенсивном (не превышающим 35 дБ) предоперационном УЗ-сигнале вероятность образования или необразования НОИ (при КАС) была примерно одинакова (50% на 50%). Таким образом, интенсивный (>35 дБ) УЗ-сигнал от АСБ (при предоперационном УЗИ-обследовании) может рассматриваться как не-

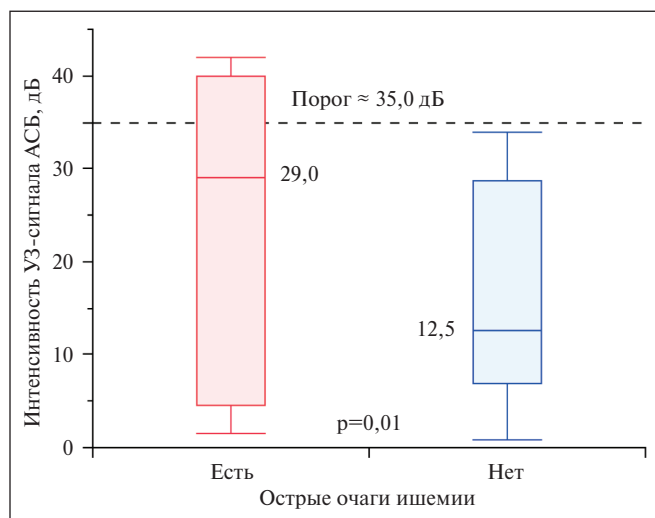


Рис. 2. Интенсивность предоперационного УЗ-сигнала от АСБ в группах пациентов с наличием и отсутствием НОИ (выявленных через 24 ч после КАС). Высокая (выше 35 дБ) интенсивность предоперационного УЗ-сигнала с высокой степенью вероятности ассоциирована с образованием НОИ при КАС

Fig. 2. Intensity of the preoperative US-signal from ASP in groups of patients with and without AIL (detected 24 hours after CAS). With a high probability, a high (above 35 dB) intensity of the preoperative US-signal is associated with the formation of AIL during CAS

и микроскопические фрагменты сосудистой стенки, причем даже при отсутствии атеросклеротических изменений в них. Наличие этих фрагментов связано, вероятно, с меха-

благоприятный предиктор связанных с КАС НОИ, предсказывающий образование НОИ с высокой (около 80%; 95% ДИ 71–85) вероятностью (с чувствительностью и специфичностью, равными 80%).

Полученные результаты согласуются с данными гистологического исследования биопсийного материала, показавшего, что очаг кальциноза в АСБ имел тенденцию распространяться в поверхностные слои бляшки (придавая поверхности бляшки бугристый вид) или сочетаться с очаговым обызвествлением покрывки, увеличивая тем самым риск ее повреждения (с возможной эмболией при стентировании) [20]. Нами также установлено, что в эмболизацию ветвей внутренней сонной артерии могут (помимо компонентов бляшки) вносить свой вклад

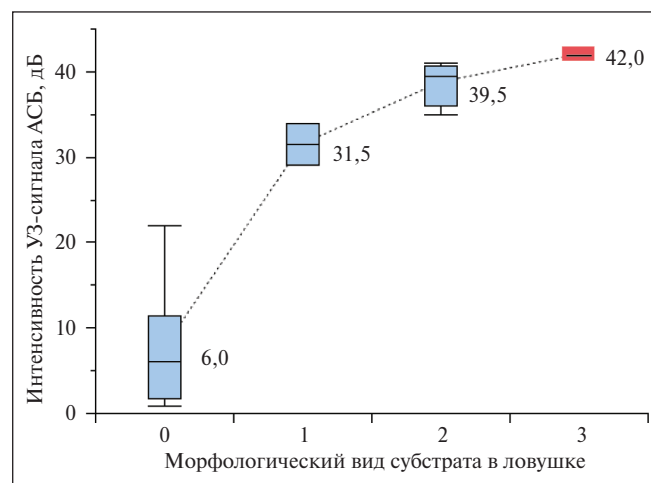


Рис. 3. Связь интенсивности предоперационного УЗ-сигнала от АСБ с веществом субстрата в защитном устройстве (упорядочено на оси абсцисс от менее плотного к более плотному): 0 – клеточные компоненты крови без фрагментов АСБ; 1 – комплекс клеток сосудистой стенки; 2 – фрагмент фиброза с кальцинозом; 3 – кальцификат.

Fig. 3. Correlation between the intensity of the preoperative US-signal from the ASP and the substance of the substrate in the protective device (ordered on the abscissa axis from less dense to more dense): 0 – cellular components of blood without fragments of ASP; 1 – a complex of cells of the vascular wall; 2 – a fragment of fibrosis with calcification; 3 – calcification. The higher the density of the substrate in the protective device – the higher the intensity of the preoperative US-signal from the ASP

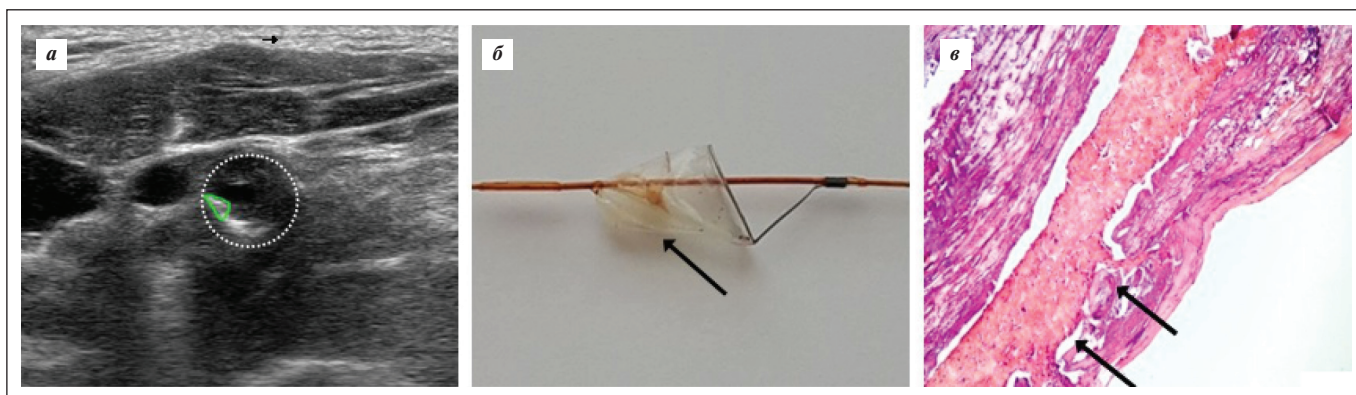


Рис. 4. Особенности строения АСБ синуса ВСА и противоэмболическая защита мозга¹.
 а – выделенный участок АСБ с интенсивностью УЗ-сигнала 41 дБ; б – система противоэмболической защиты мозга с наличием фрагмента АСБ (стрелка); в – гистологический срез фрагмента АСБ, соответствующий участку с интенсивностью УЗ-сигнала 41 дБ: видны обызвествленные волокна и мелкие кальцификаты (стрелки) на люминальной поверхности АСБ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

Fig. 4. Structural features of the ASP of the ICA sinus and antiembolic protection of the brain.
 а – marked section of the ASP with an US-signal intensity of 41 dB; б – system of antiembolic protection of the brain with the presence of a ASP fragment (arrow); в – histological section of the ASP fragment corresponding to the area with an US-signal intensity of 41 dB: calcified fibers and small calcifications (arrows) are visible on the luminal surface of the ASP. Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 200$

ническим повреждением интимы артерии вблизи области выраженного атеростеноза. Обнаруженные в фильтрующих устройствах микроскопические фрагменты бляшки и сосудистой стенки, соответствующие диаметру терминальных артериальных ветвей на поверхности полушарий большого мозга, а также компоненты бляшки (размером 1000 мкм), соответствующие диаметру ветвей второго порядка средней мозговой артерии, потенциально могут приводить как к малым поверхностным (корковым) инфарктам, так и к более крупным НОИ (в одном из исследований описаны частицы размером ≥ 300 мкм [21]). Частицы с меньшим диаметром и более плотными фрагментами могут приводить к образованию проникающих через фильтрующее устройство микроэмболов, которые обнаруживаются лишь средствами интраоперационного мониторинга кровотока.

Исследование нами связи между составом АСБ и возникновением церебральной эмболии после стентирования сонных артерий выявило прямую связь между величиной представленности кальция в структуре бляшки и вероятностью ипсилатеральной церебральной эмболии. Таким образом, оценка средствами УЗИ состава бляшки имеет важное прогностическое значение при оценке риска эмболизации во время проведения процедуры КАС.

Отметим, что в литературе встречается информация о том, что использование дистального устройства противоэмболической защиты может приводить к появлению завихрения кровотока проксимальнее защитного устройства, в результате чего в момент его закрытия приходят в движение потенциально эмбологенные частицы между стойками стента и стенкой артерии [22–24]. Микроэмболия в процессе КАС может происходить не только в момент установки фильтрующего устройства [25], но и при прохождении уст-

ройства через дугу аорты и дальнейшем продвижении к области стеноза [26, 27]. С учетом этих наблюдений уменьшение вероятности микроэмболии связывают с применением низкопрофильных баллонов проксимальной окклюзии, которые не требуют пересечения системой защиты области самого стеноза.

К ограничениям данного исследования следует отнести сравнительно небольшой объем выборки, а также отсутствие: 1) интраоперационного доплеровского мониторинга кровотока (что не позволяет ответить на вопрос о наличии эмболов во время прохождения фильтрующего устройства через стеноз еще до его раскрытия); 2) охвата возможных других причин эмболизации; 3) оценки состояния когнитивных функций больного и проведение динамического МРТ-исследования для обнаружения эмболических повреждений мозга.

Для проверки выявленных закономерностей и уточнения оценок пороговых величин целесообразно продолжить исследование на репрезентативной выборке большего объема.

Заключение. Между интенсивностью УЗ-сигнала и плотностью АСБ имеется положительная связь: интенсивность УЗ-сигнала увеличивается с увеличением плотности АСБ. Высокая (оценочно выше 35 дБ) интенсивность УЗ-сигнала от АСБ при предоперационном (до проведения КАС) УЗ-обследовании пациента является неблагоприятным предиктором интраоперационной эмболии (образования НОИ) сосудов головного мозга частицами АСБ и ассоциирована с веществом вида «фиброз с кальцинозом» и «кальцификат» в защитном устройстве каротидного стента. Вероятность образования связанных с КАС НОИ при высокой (оценочно >35 дБ) и невысокой (≤ 35 дБ) интенсивности предоперационного УЗ-сигнала статистически значительно различаются (оценочно 80% против 50%).

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алекян БГ, Покровский АВ, Карапетян НГ, Ревизишвили АШ. Современные тенденции развития хирургического и эндоваскулярного лечения больных с артериальной патологией. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(4):55-63. doi: 10.33529/ANGIO2019401 [Alekian BG, Pokrovskiy AV, Karapetian NG, Revishvili ASH. Modern trends in development of surgical and endovascular treatment of patients with arterial pathology. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019;25(4):55-63. doi: 10.33529/ANGIO2019401 (In Russ.)].
2. Медведев РБ, Танащян ММ, Кунцевич ГИ и др. Ишемические повреждения головного мозга после каротидного стентирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(1):65-71. [Medvedev RB, Tanashyan MM, Kuntsevich GI, et al. Ischaemic lesions of cerebral after carotid stenting. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2015;21(1):65-71 (In Russ.)].
3. Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, et al. High-intensity signal on time-of-flight magnetic resonance angiography indicates carotid plaques at high risk for cerebral embolism during stenting. *Stroke*. 2011;42(11):3132-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615708
4. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. *In vivo* accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104(17):2051-6. doi: 10.1161/hc4201.097839
5. Matsukawa H, Fujii M, Uemura A, et al. Pathology of embolic debris in carotid artery stenting. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(4):197-202. doi: 10.1111/ane.12303
6. Гулевская ТС, Ануфриев ПЛ, Танащян ММ. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(2):78-88. [Gulevskaya TS, Anufriev PL, Tanashyan MM. Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(2):78-88. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.9 (In Russ.)].
7. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25. doi: 10.1056/NEJM19981123392002
8. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007 May;38(5):1470-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477091. Epub 2007 Mar 15.
9. Медведев РБ, Танащян ММ, Скрылев СИ и др. Связь ультразвуковых и морфологических характеристик атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(4):43-8. [Medvedev RB, Tanashyan MM, Skrylev SI, et al. Relation between ultrasonographic and morphological characteristics of atherosclerotic plaques of carotid sinus. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(4):43-8 (In Russ.)].
10. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy (SAPPHIRE) in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1572-9. doi: 10.1056/NEJMoa0708028
11. Biller J, Love BB, Marsh EE, et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. A pilot study. *Stroke*. 1990;21(7):1008-12. doi: 10.1161/01.str.21.7.1008
12. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864
13. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, et al; CAPTURE Trial Collaborators. The CAPTURE registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):551-6; discussion 556-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181567a39
14. Танащян ММ, Медведев РБ, Евдокименко АН и др. Прогнозирование ишемических повреждений головного мозга при реконструктивных операциях на внутренних сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):59-65. [Tanashyan MM, Medvedev RB, Evdokimenko AN, et al. Prediction of ischaemic lesions of the brain in reconstructive operations on internal carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017;23(1):59-66 (In Russ.)].
15. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996 Dec;201(3):627-36. doi: 10.1148/radiology.201.3.8939208
16. Angelini A, Reimers B, Della Barbera M, et al. Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathologic analysis of embolized debris. *Stroke*. 2002 Feb;33(2):456-61. doi: 10.1161/hs0202.102337
17. Martin JB, Pache JC, Treggiari-Venzi M, et al. Role of the distal balloon protection technique in the prevention of cerebral embolic events during carotid stent placement. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):479-84. doi: 10.1161/01.str.32.2.479
18. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, Auer DP. Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke*. 2007 May;38(5):1633-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.473066. Epub 2007 Mar 22.
19. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, et al. Embolic complications after carotid artery stenting or carotid endarterectomy are associated with tissue characteristics of carotid plaques evaluated by magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):399-404. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.002. Epub 2011 Jan 19.
20. Van Laanen JH, Hendriks JM, Verhagen HJ, van Beusekom HM. Quantity, particle size, and histologic composition of embolic debris collected in a distal protection filter after carotid angioplasty and stenting: Correlation with patient characteristics, timing of carotid artery stenting, and procedural details. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Aug;146(2):492-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.024. Epub 2013 Apr 12.
21. Sorimachi T, Kakita A, Morita K, et al. Routine aspiration method during filter-protected carotid stenting: histological evaluation of captured debris and predictors for debris amount. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Nov;153(11):2159-67. doi: 10.1007/s00701-011-1093-3. Epub 2011 Jul 31.
22. Sorimachi T, Nishino K, Morita K, et al. Blood flow changes caused by distal filter protection and catheter aspiration in the internal carotid artery during carotid stenting: evaluation using carotid Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Feb;32(2):288-93. doi: 10.3174/ajnr.A2276. Epub 2010 Nov 4.
23. Sorimachi T, Nishino K, Shimbo J, et al. Routine use of debris aspiration before retrieval of distal filter protection devices in carotid arterial stenting: analysis of captured debris and evaluation of clinical results. *Neurosurgery*. 2010 Nov;67(5):1260-7; discussion 1267. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef5e85
24. Finol EA, Siewiorek GM, Scotti CM, et al. Wall apposition assessment and performance comparison of distal protection filters. *J Endovasc Ther*. 2008 Apr;15(2):177-85. doi: 10.1583/07-2272.1
25. Maleux G, Demaerel P, Verbeke E, et al. Cerebral ischemia after filter-protected carotid artery stenting is common and cannot be predicted by the presence of substantial amount of debris captured by the filter device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1830-3.
26. Faggioli G, Ferri M, Rapezzi C, et al. Atherosclerotic aortic lesions increase the risk of cerebral embolism during carotid stenting in patients with complex aortic arch anatomy. *J Vasc Surg*. 2009 Jan;49(1):80-5. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.014. Epub 2008 Oct 22.
27. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Feb;29(3):282-9. doi: 10.1159/000275505. Epub 2010 Jan 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.11.2022/18.02.2023/20.02.2023

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.

Танашян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>
Медведев Р.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>
Ануфриев П.Л. <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>
Гемджян Э.Г. (Gemdzhian E.G.) <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>
Шипакин В.Л. <https://orcid.org/0000-0003-1428-2769>
Кошечев А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0160-7499>
Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Потенциал готовности как нейрофизиологический маркер функциональных двигательных расстройств

Толмачева В.А.¹, Дудник Е.Н.¹, Шишорин Р.М.¹, Петелин Д.С.¹,
Безруков В.Е.¹, Гамирова А.Н.¹, Долгополова Ю.В.³, Волець Б.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

¹Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) широко распространены и оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов. Патогенез до конца не ясен, однако в настоящее время ведутся работы по поиску биологических маркеров при помощи таких методов, как функциональная магнитно-резонансная томография и электроэнцефалография (ЭЭГ).

Цель исследования – выявление особенностей амплитудно-частотных характеристик потенциала готовности (ПГ), формирующегося при ФДР.

Материал и методы. Обследованы 22 пациента с клинически установленным диагнозом ФДР и 22 здоровых добровольца (все участники – праворукие). Как пациентам, так и группе контроля выполнена ЭЭГ во фланкерской парадигме Эриксона с регистрацией ПГ. ПГ регистрировался в области проекции прецентральной извилины (электроды C3/C4/C5/C6 в стандартной схеме наложения 10–20).

Результаты. Сравнительный анализ параметров ПГ показал наличие достоверных частотно-амплитудных отличий основной группы от группы контроля по правому полушарию в отсутствие значимых отличий по левому полушарию. При этом значимые различия были продемонстрированы между группой ФДР и группой контроля как в отношении латентного периода (времени до начала ПГ): $33,66 \pm 23,69$ мс против $276,28 \pm 176,1$ мс ($p < 0,05$), так и в отношении его амплитуды: $-0,85 \pm 0,294$ мкВ против $-0,35 \pm 0,26$ мкВ ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу того, что нейрофизиологические параметры, такие как ПГ, могут рассматриваться в качестве потенциального диагностического маркера, улучшающего диагностику ФДР.

Ключевые слова: функциональные двигательные расстройства; потенциал готовности; электроэнцефалография; биомаркер.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева ВА, Дудник ЕН, Шишорин РМ, Петелин ДС, Безруков ВЕ, Гамирова АН, Долгополова ЮВ, Волець БА. Потенциал готовности как нейрофизиологический маркер функциональных двигательных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):57–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-57-62

Readiness potential as a neurophysiological marker of functional movement disorders

Tolmacheva V.A.¹, Dudnik E.N.¹, Shishorin R.M.¹, Petelin D.S.¹, Bezrukov V.E.¹, Gamirova A.N.¹, Dolgopolova Yu.V.³, Volel B.A.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Mental Health Research Center, Moscow

¹2, Bolshaya Pirogovska St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Functional movement disorders (FMD) are widespread and have a significant negative impact on the quality of life of patients. The pathogenesis is not completely clear, but currently there is ongoing research on searching for biological markers using methods such as functional magnetic resonance imaging and electroencephalography (EEG).

Objective: detection of the features of the amplitude-frequency characteristics of the readiness potential (RP) formed during FMD.

Material and methods. We examined 22 patients with a clinically diagnosed FMD and 22 healthy volunteers (all participants were right-handed). Both patients and the control group underwent an EEG in Erickson's Flanker paradigm with registration of the RP. RP was recorded in the projection area of the precentral gyrus (electrodes C3/C4/C5/C6 in the standard 10–20 overlay scheme).

Results. Comparative analysis of RP parameters showed the presence of significant frequency-amplitude differences between the main group and the control group in the right hemisphere in the absence of significant differences in the left hemisphere. At the same time, significant differences were demonstrated between the FMR group and the control group both in terms of the latent period (time to the onset of RP): 33.66 ± 23.69 ms versus 276.28 ± 176.1 ms ($p < 0.05$), and its amplitude: -0.85 ± 0.294 μ V versus -0.35 ± 0.26 μ V ($p < 0.05$).

Conclusion. The results of the present study suggest that neurophysiological parameters such as RP can be considered as a potential diagnostic marker to improve the diagnosis of FMR.

Keywords: functional movement disorders; readiness potential; electroencephalography; biomarker.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Tolmacheva VA, Dudnik EN, Shishorin RM, Petelin DS, Bezrukov VE, Gamirova AN, Dolgopolova YuV, Volel BA. Readiness potential as a neurophysiological marker of functional movement disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):57–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-57-62

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) – это гетерогенная группа психомоторных расстройств, характеризующихся нарушениями движений, которые не могут быть объяснены соматическим или неврологическим заболеванием, что позволяет квалифицировать их как «псевдо-неврологические» [1–4]. Клинически ФДР подразделяются на продуктивные (функциональные нарушения походки, дистонии, тремор, психогенные неэпилептические судороги, миоклонии и т. д.) и негативные (функциональные параличи и парезы) [5, 6].

Согласно имеющимся данным, ФДР достаточно широко представлены в населении – 50 наблюдений на 100 тыс. населения, в то время как в неврологической практике достоверный диагноз ФДР устанавливается примерно 5% пациентов, а отдельные симптомы, вероятно, являющиеся функциональными, выявляются у 30% [7]. ФДР чаще встречаются у женщин (74% от общего числа больных). Манифестация ФДР происходит в среднем в 40 лет (в диапазоне от 8 до 77 лет), в подавляющем большинстве случаев (у 93% пациентов) они начинаются остро и в дальнейшем могут иметь длительное персистирующее течение [8]. В клинической картине ФДР нередко обнаруживаются два и более двигательных нарушений, локализующихся в различных частях тела [9].

ФДР негативно влияют на повседневное функционирование пациентов, а также мало отвечают на терапию, что приводит к длительной нетрудоспособности, сопоставимой с таковой при органических двигательных расстройствах [10–12].

Важной особенностью ФДР является ощущение непроизвольности движений, а также отсутствие нейроанатомического субстрата [13–15]. Этиология и патогенез ФДР до настоящего времени остаются недостаточно изученными, что затрудняет разработку достоверных диагностических критериев [16–19].

Из-за клинической гетерогенности, неразработанности диагностических критериев и трудности постановки диагноза ФДР зачастую является диагнозом исключения [20].

В последние десятилетия была предпринята попытка выделить «позитивные критерии диагностики» ФДР на основании их специфической клинической симптоматики [21–23]. Выделенные критерии диагностики обнаруживали достаточно высокую специфичность, однако низкую чувствительность, что затрудняет их использование в качестве скринингового инструмента [24]. В связи с этим все большее внимание исследователей привлекает поиск достоверных маркеров ФДР, основанных на различных инструментальных методах исследования [25].

Наиболее интенсивно при ФДР используется метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), который позволяет в режиме реального времени визуализировать изменение функциональной активности головного мозга. В серии исследований с применением фМРТ было показано повышение функциональной активности постцентральной извилины, преклинья, задней поясной коры, червя мозжечка, а также нарушение интеграции

нейрональных контуров, отвечающих за эмоциональный и моторный контроль [26]. Однако в настоящее время фМРТ остается сравнительно редким и дорогостоящим методом, недоступным в рутинной практике.

Помимо этого, большой интерес в последнее время представляют методики, основанные на электроэнцефалографии (ЭЭГ) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Так, к примеру, исследования с использованием моторных вызванных потенциалов и ЭЭГ показали, что у пациентов с ФДР отмечается нарушение осознания произвольности движений со снижением амплитуды и запаздыванием премоторных потенциалов и увеличением латентности выполнения движений [27, 28].

Анализ литературы позволил заключить, что для исследования формирования произвольного движения наиболее адекватным представляется анализ биоэлектрической активности головного мозга по данным суммарной электроэнцефалограммы [29], а также анализ сдвигов биопотенциалов, возникающих в головном мозге человека до начала движения и непосредственно в момент его реализации [30].

Потенциал готовности (ПГ), формирующийся до начала выполнения произвольного движения, является электрографическим эквивалентом процесса запуска целой программы, формирующейся для реализации произвольного движения.

Можно предположить, что в амплитудно-частотных характеристиках ПГ находят свое отражение нарушения, связанные с функциональными расстройствами структур центральной нервной системы. Настоящее исследование направлено на проверку гипотезы о нарушениях ПГ у пациентов с ФДР.

Цель исследования – выявление особенностей амплитудно-частотных характеристик ПГ, формирующихся при ФДР, а также их сравнительный анализ у пациентов с ФДР и лиц контрольной группы.

Задачи исследования:

1. Оценить социодемографический (в сравнении с группой контроля) и клинический профиль группы пациентов с ФДР.
2. Установить амплитудно-частотные характеристики ПГ во фланкерской задаче Эриксона у пациентов с ФДР.
3. Выявить наличие статистически значимых отклонений амплитудно-частотных характеристик ПГ у пациентов с ФДР по сравнению с группой контроля.

Материал и методы. Исследование выполнено в результате сотрудничества между Клиникой нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и кафедрой нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

С целью объективизации полученных результатов были сформированы две группы – основная (пациенты с клинически установленным диагнозом ФДР) и контрольная (здоровые добровольцы). В связи с выраженным влиянием право/леворукости на нейрофизиологические параметры,

связанные с движением рук, в исследовании делался акцент на праворуких испытуемых.

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст от 18 до 70 лет;
- 2) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- 3) праворукость;
- 4) наличие диагноза ФДР, установленного в соответствии с диагностическими критериями, изложенными в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е изд. (DSM-V).

Критерии исключения для основной группы:

- 1) наличие объективно верифицированной неврологической патологии, способной объяснить симптомы ФДР или повлиять на результаты нейрофизиологического обследования (эпилепсия, заболевания пирамидной или экстрапирамидной системы);
- 2) тяжелая коморбидная психическая или соматическая патология, препятствующая развернутому клинико-психопатологическому обследованию на консилиуме;
- 3) постоянный прием лекарственных препаратов, способных существенно исказить результаты нейрофизиологического обследования (антиконвульсанты, бензодиазепины, барбитураты).

Критерии включения для группы контроля:

- 1) возраст от 18 до 70 лет;
- 2) наличие добровольного информированного согласия;
- 3) праворукость;
- 4) наличие паспорта здоровья с заключением «Практически здоров».

Критерии исключения для группы контроля:

- 1) полученная от пациента информация о наличии какого-либо хронического заболевания, не указанного в паспорте здоровья;
- 2) отзыв добровольного информированного согласия.

Поиск пациентов с ФДР осуществлялся на базе Клиники нервных болезней, как среди стационарных, так и среди амбулаторных пациентов. Установление диагноза ФДР подразумевало детальное клиническое и инструментально-лабораторное обследование, обязательно включавшее сбор анамнеза, оценку психического и неврологического статуса. Лабораторные методы обследования включали как рутинные анализы, так и, при необходимости, определение специфических маркеров заболеваний нервной системы, способных имитировать ФДР (болезнь Вильсона–Коновалова и др.). Всем пациентам проводили МРТ головного мозга и ЭЭГ с провокативными пробами. Итоговый клинический диагноз устанавливался на консилиуме, возглавляемом проф. Б.А. Волель и включающем как неврологов, так и психиатров. После достоверного установления диагноза пациентов направляли на кафедру нормальной физиологии для проведения нейрофизиологического обследования с установлением ПГ. Здоровые добровольцы набирались по объявлению в клинике и в сети Интернет. Перед включением добровольцы проходили краткое интервью с неврологом и психиатром с целью исключения явной соматической, неврологической или психической патологии, не указанной в паспорте здоровья.

В настоящем исследовании ПГ регистрировался в области проекции прецентральной извилины (электроды C3/C4/C5/C6 в стандартной схеме наложения 10-20). ПГ рассчитывался как разностная волна между активностью в контра- и ипсилатериальном полушарии при подготовке выполнения движения испытуемым правой или левой рукой соответственно.

Так, при выполнении движения левой рукой происходит усиление активности в правом полушарии по сравнению с левым, в результате чего ПГ может быть численно представлен путем вычитания активности правого и левого полушария.

В качестве парадигмы для оценки ПГ в настоящем исследовании использовалась фланкеровская задача Эриксона.

Проба во фланкеровской задаче представляет собой ряд из пяти стрелок, где испытуемому необходимо среагировать на ориентацию центральной стрелки нажатием соответствующей клавиши. В части проб направленность центральной стрелки совпадает с окружающими, в остальных – противоположна им.

Для усреднения были выбраны эпохи правильных ответов на конгруэнтные типы проб. Среднее количество проб для усреднения по каждому испытуемому – 90.

Нейрофизиолог, проводивший исследование, не был проинформирован о том, к какой группе относится испытуемый.

Протокол исследований был сформирован в соответствии с положениями «Биоэтических правил проведения исследований на человеке» и одобрен биоэтической комиссией Сеченовского Университета.

Анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10.0, данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Проверка нормальности распределения проведена с применением критерия Колмогорова–Смирнова, значимость различий для количественных переменных была оценена при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического коэффициента Вилкоксона–Манна–Уитни при ненормальном распределении. Значимость различий для качественных переменных осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

Результаты. Итоговую выборку настоящего исследования составили 22 пациента с ФДР и 22 здоровых добровольца. Основные социодемографические параметры основной группы и группы сравнения представлены в табл. 1.

Анализ социодемографических и клинических параметров, представленных в табл. 1, позволяет заключить, что отобранные пациенты оказались сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования, однако демонстрировали достаточно существенные различия в семейном и рабочем статусе. Так, среди пациентов с ФДР накапливались пациенты, никогда не состоявшие в браке, а также разведенные/овдовевшие. Также обращает на себя внимание существенная доля пациентов, не работающих без оформления инвалидности.

Еще одним важным результатом является относительно ранний дебют (в среднем в 27 лет) и достаточно длительный анамнез заболевания (в среднем 10 лет). По-видимому, именно этим объясняется сопоставимый уровень образования в группе ФДР при выраженных нарушениях семейного и трудового статуса.

Клиническая структура ФДР в настоящем исследовании была гетерогенной и включала пациентов с продуктивными, смешанными и негативными симптомами. Наиболее широко были представлены пациенты с продуктивной симптоматикой (n=12; 55%), в клинической картине которых

Таблица 1. Социодемографические и клинические параметры пациентов исследуемых групп
Table 1. Sociodemographic and clinical parameters of patients in the study groups

Показатель	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=22)	p
Число лиц мужского пола, n (%)	7 (32)	8 (36)	0,487
Возраст, годы, M±SD	38,96±14,78	35,17±18,9	0,293
Образование, n (%):			0,631
среднее	4 (18)	6 (27)	
среднее специальное	6 (27)	2 (9)	
высшее	12 (55)	14 (64)	
Семейный статус, n (%):			0,011
женат/замужем	6 (27)	12 (55)	
не был в браке	8 (36)	8 (36)	
развод/овдовел(а)	8 (36)	2 (9)	
Рабочий статус, n (%):			<0,01
работает	5 (23)	12 (55)	
инвалид	2 (9)	0	
на пенсии	2 (9)	4 (18)	
не работает без оформления инвалидности	13 (59)	6 (27)	
Длительность существования симптоматики, годы, M±SD	10,5±5,7	Не применимо	—
Возраст дебюта заболевания, годы, M±SD	27,24±6,7	Не применимо	—

Таблица 2. Клиническая структура ФДР в рассматриваемой выборке, n (%)
Table 2. Clinical structure of FMR in the considered sample, n (%)

Симптомы	Число пациентов, n (%)
Продуктивные:	12 (54,5)
психогенные неэпилептические судороги	3 (14)
дистонические расстройства (блефароспазм, писчий спазм и др.)	7 (32)
тики и гиперкинезы	2 (9)
Негативные:	5 (23)
нижний парализ с функциональными нарушениями походки	4 (18)
гемипарез	1 (5)
Смешанные:	5 (23)
тетрапарез с функциональным тремором	3 (14)
нижний парализ в комбинации с психогенными неэпилептическими судорогами	2 (9)

преобладали психогенные неэпилептические судороги, психогенные тики, блефароспазм и писчий спазм. Число пациентов со смешанными и негативными проявлениями ФДР было равно и составляло по пять пациентов (22,5%) соответственно. Негативные симптомы были представлены парезами и параличами. Более подробно клиническая структура ФДР представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ параметров ПГ показал наличие значимых частотно-амплитудных отличий основной группы от группы контроля по правому полушарию в отсутствие значимых отличий по левому. При этом значимые отличия были продемонстрированы в отношении как латентного периода (времени до начала ПГ), так и его амплитуды (табл. 3). Латентный период ПГ по левому полушарию и его амплитуда не демонстрировали статистически значимых различий.

Размеры выборки не позволяют делать заключения о статистической значимости этого вывода, однако в целом выделенные различия были продемонстрированы для всех клинических фенотипов ФДР в целом – продуктивных, смешанных и негативных.

Обсуждение. Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу того, что наличие ФДР оказывает существенное негативное влияние на основные социодемографические параметры пациентов. В частности, обращает на себя внимание худший семейный и трудовой статус. Следует отметить, что полученные результаты хорошо согласуются с полученными ранее данными о существенном негативном влиянии ФДР на социодемографические параметры [7, 9, 16]. Также с уже доступными данными согласуется выраженная длительность ФДР, подтверждающая хронический характер данного заболевания [7, 26].

Произвольные движения формируются благодаря взаимодействию различных структур головного мозга, каждая из которых вносит свой вклад в построение двигательного акта. Патология любого звена двигательной регуляции может приводить к дисфункции двигательного акта. Тем не менее для функциональных двигательных расстройств до сих пор не было получено однозначных данных, позволяющих идентифицировать уровень или неврологическую топичку поражения [31].

Нам не удалось идентифицировать в доступной литературе публикации, посвященные особенностям потенциала готовности у пациентов с ФДР. При этом изменение ПГ по сравнению с нормой выявляется у пациентов с некоторыми нейропсихиатрическими расстройствами, такими как шизофрения [32], аутизм [33] и обсессивно-компульсивное расстройство [34].

Согласно современным представлениям, ПГ является достаточно сложным феноменом, формирование которого может быть связано не только с инициацией движения и подготовкой к нему, но и с широким спектром других психических функций. В частности, большую роль в формировании ПГ играют ожидание возможного результата, обработка проприоцептивной и зрительной информации, в том числе посредством зеркальных нейронов, а также различные неосознаваемые психические процессы¹ [36].

¹В качестве иллюстрации следует отметить, что ПГ достоверно идентифицируется у испытуемых, которых просили совершить движение рукой в состоянии глубокого гипнотического транса [35].

С учетом феноменологии и психопатологии ФДР (неосознаваемых движений или отсутствия движений) ПГ представляется перспективным и логичным маркером наличия у пациентов заболевания. Наши результаты, оценивающие ПГ в рамках парадигмы фланкерской задачи, хорошо согласуются с более ранними ЭЭГ-исследованиями, полученными в других парадигмах [27, 28].

Идентификация правополушарных изменений ПГ у пациентов с ФДР имеет большое практическое значение в двух аспектах. Во-первых, результаты настоящего исследования выступают в качестве предварительного подтверждения существования достоверных биологических маркеров наличия данного заболевания. Дальнейшая работа в этой области позволит оценить чувствительность и специфичность выявленных в настоящем исследовании изменений ПГ и понять место нейрофизиологических методов в диагностике ФДР – в качестве скринингового инструмента или для объективизации и уточнения диагноза (за счет установления показателей специфичности и чувствительности для отобранных значимой амплитуды и латентности).

Во-вторых, выявленные изменения ПГ позволяют связать клиническую картину ФДР с правополушарными изменениями активности и тем самым в перспективе разработать нейрофизиологически обоснованные протоколы нелекарственной биологической терапии. Так, моторная кора представляется перспективной терапевтической мишенью для воздействия как транскраниальной магнитной, так и транскраниальной электрической стимуляции.

Ограничения исследования. Настоящее исследование выполнено на выборке праворуких пациентов, в связи

Таблица 3. Сравнение ПГ в основной и контрольной группах, $M \pm SD$
Table 3. Comparison of RP in the main and control groups, $M \pm SD$

Группа	Показатели ПГ			
	латентный период по правому полушарию, мс	амплитуда по правому полушарию, мкВ	латентный период по левому полушарию, мс	амплитуда по левому полушарию, мкВ
Основная (n=22)	33,66±23,69*	-0,85±0,294*	52,00±29,816	-0,76±0,179
Контрольная (n=22)	276,28±176,1	-0,35±0,26	42,85±49,59	-0,90±0,42

Примечание. * – межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$).

с этим его результаты не могут быть распространены на всех пациентов с ФДР. Нейрофизиологические особенности леворуких пациентов с ФДР требуют установления в рамках отдельного исследования. Также анализ ПГ в настоящем исследовании осуществлялся без дифференциации ФДР по клинической типологии и не позволяет оценить нейрофизиологические различия между пациентами с продуктивными и негативными ФДР. Наконец, с фундаментальной точки зрения, обсуждаемые результаты были получены лишь в парадигме фланкерской задачи Эриксона и нуждаются в воспроизведении при других парадигмах.

Заключение. Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость ФДН, их этиология, клинические проявления и нейрофизиологические основы остаются до конца не изученными [37]. Результаты настоящего исследования позволили выявить правополушарные отличия частотно-амплитудных параметров ПГ у пациентов с ФДР. Данные результаты свидетельствуют в пользу аномального функционирования сенсомоторной коры у этой группы пациентов. Полученные результаты имеют большую перспективу для дальнейшего изучения и в перспективе позволят оптимизировать как диагностику, так и терапию ФДР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kranick S, Ekanayake V, Martinez V, et al. Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1844-50. doi: 10.1002/mds.23830. Epub 2011 Jun 28.
- American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association; 2013.
- Fobian AD, Elliott L. A review of functional neurological symptom disorder etiology and the integrated etiological summary model. *J Psychiatry Neurosci.* 2019 Jan 1;44(1):8-18. doi: 10.1503/jpn.170190
- Смулевич АБ. Психосоматические расстройства: руководство для практических врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. [Smulevich AB. *Psichosomaticheskie rasstroistva: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachei* [Psychosomatic disorders. Manual for practitioners]. Moscow: MEDpress-inform; 2019 (In Russ.)].
- Voon V, Brezing C, Gallea C, et al. Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. *Mov Disord.* 2011 Nov;26(13):2396-403. doi: 10.1002/mds.23890. Epub 2011 Sep 20.
- Байдаулетова АИ, Шавловская ОА. Психогенная дистония кисти (клиническое наблюдение). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-62-67 [Baidauletova AI, Shavlovskaya OA. Psychogenic dystonia of the hand: A clinical case. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-62-67 (In Russ.)].
- Espay AJ, Aybek S, Carson A, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Sep 1;75(9):1132-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1264
- Garcin B. Motor functional neurological disorders: An update. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Apr;174(4):203-11. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.003. Epub 2018 Mar 31.
- Park JE. Clinical Characteristics of Functional Movement Disorders: A Clinic-based Study. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2018 Jul 2;8:504. doi: 10.7916/D81N9HK4
- Anderson KE, Gruber-Baldini AL, Vaughan CG, et al. Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Mov Disord.* 2007 Nov 15;22(15):2204-9. doi: 10.1002/mds.21687
- Савков ВС, Князева ГВ. Диагностика функционального (психогенного) пареза и слабости. *Acta Biomed Sci.* 2018;(3):73-81. doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.11 [Savkov VS, Knyazeva GV. Diagnosis of functional (psychogenic) paresis and weakness. *Acta Biomed Sci.* 2018;(3):73-81. doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.11 (In Russ.)].
- Alluri PR, Solit J, Leveroni CL, et al. Cognitive Complaints in Motor Functional Neurological (Conversion) Disorders: A Focused Review and Clinical Perspective. *Cogn Behav Neurol.* 2020 Jun;33(2):77-89. doi: 10.1097/WNN.0000000000000218

13. Krem MM. Motor conversion disorders reviewed from a neuropsychiatric perspective. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun;65(6):783-90. doi: 10.4088/jcp.v65n0609
14. Cojan Y, Waber L, Carruzzo A, et al. Motor inhibition in hysterical conversion paralysis. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):1026-37. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.023. Epub 2009 May 18.
15. Voon V, Butler TR, Ekanayake V, et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2249-52. doi: 10.1002/mds.23250
16. Czarnecki K, Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2012 Aug;25(4):507-12. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283551bc1
17. Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ. Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1383-96. doi: 10.1212/01.CON.0000436160.41071.79
18. Hallett M, Lang AE, Jankovic J, et al. Psychogenic Movement Disorders and Other Conversion Disorders—Psychogenic Movement Disorders and Other Conversion Disorders Edited by More information. Available from: www.cambridge.org (accessed 05.02.2023).
19. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin*. 2015 Feb;33(1):205-24. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.013
20. Girouard E, Savoie I, Witkowski LC. Functional Neurological Symptom Disorder: A Diagnostic Algorithm. *Behav Neurol*. 2019 Jul 25;2019:3154849. doi: 10.1155/2019/3154849
21. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol*. 1995;65:231-57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872143/> (accessed 04.02.2023).
22. Shill H, Gerber P. Evaluation of clinical diagnostic criteria for psychogenic movement disorders. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1163-8. doi: 10.1002/mds.20921
23. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2009 Aug;22(4):430-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832dc169
24. Daum C, Hubschmid M, Aybek S. The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2):180-90. doi: 10.1136/jnnp-2012-304607. Epub 2013 Mar 6.
25. Schwingsenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 2011 Feb 15;76(7):610-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e32831820c3074
26. Kola S, LaFaver K. Updates in Functional Movement Disorders: from Pathophysiology to Treatment Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 May;22(5):305-11. doi: 10.1007/s11910-022-01192-9. Epub 2022 Apr 19.
27. Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders. *J Clin Neurosci*. 2010 Aug;17(8):959-65. doi: 10.1016/j.jocn.2009.11.021. Epub 2010 May 20.
28. Blakemore RL, Hyland BI, Hammond-Tooke GD, et al. Deficit in late-stage contingent negative variation provides evidence for disrupted movement preparation in patients with conversion paresis. *Biol Psychol*. 2015 Jul;109:73-85. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.04.009. Epub 2015 May 4.
29. Deiber MP, Sallard E, Ludwig C, et al. EEG alpha activity reflects motor preparation rather than the mode of action selection. *Front Integr Neurosci*. 2012 Aug 14;6:59. doi: 10.3389/fnint.2012.00059. eCollection 2012.
30. Синицкая ЕЮ, Грибанов АВ. Потенциалы мозга, связанные с движением. *Экология человека*. 2014;21(1):49-59.
- [Sinitskaya EYu, Gribanov AV. Movement-related brain potentials. *Ekologiya cheloveka*. 2014;21(1):49-59 (In Russ.)].
31. Gilmour GS, Nielsen G, Teodoro T, et al. Management of functional neurological disorder. *J Neurol*. 2020 Jul;267(7):2164-72. doi: 10.1007/s00415-020-09772-w. Epub 2020 Mar 19.
32. Donati FL, Fecchio M, Maestri D, et al. Reduced readiness potential and post-movement beta synchronization reflect self-disorders in early course schizophrenia. *Sci Rep*. 2021 Jul 22;11(1):15044. doi: 10.1038/s41598-021-94356-5
33. Sokhadze EM, Tasman A, Sokhadze GE, et al. Behavioral, Cognitive, and Motor Preparation Deficits in a Visual Cued Spatial Attention Task in Autism Spectrum Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016 Mar;41(1):81-92. doi: 10.1007/s10484-015-9313-x
34. Morand-Beaulieu S, Aardema F, O'Connor KP, et al. Lateralized readiness potentials and sensorimotor activity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jan 10;104:110061. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110061. Epub 2020 Aug 8.
35. Schlegel A, Alexander P, Sinnott-Armstrong W, et al. Hypnotizing Libet: Readiness potentials with non-conscious volition. *Conscious Cogn*. 2015;33:196-203. doi:10.1016/J.CONCOG.2015.01.002
36. Schurger A, Hu P, ben, Pak J, et al. What Is the Readiness Potential? *Trends Cogn Sci*. 2021 Jul;25(7):558-70. doi: 10.1016/j.tics.2021.04.001. Epub 2021 Apr 27.
37. Perez DL, Edwards MJ, Nielsen G, et al. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:668-77. doi: 10.1136/JNNP-2020-323953

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2023/13.03.2023/14.03.2023

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.

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

Дудник Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Шишорин Р.М. <https://orcid.org/0000-0001-6474-5245>

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

Безруков В.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7367-1081>

Гамирова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>

Долгополова Ю.В. <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>

Волеель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Быстропрогрессирующая деменция с ранним началом, ассоциированная с мутацией I143T в гене *PSEN1*: клинический случай в российской семье

Шпилюкова Ю.А., Протопопова А.О., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Быстропрогрессирующие деменции – редкая группа когнитивных расстройств, которая в первую очередь требует исключения большого ряда потенциально обратимых причин. Значимое место по частоте встречаемости в данной группе занимают прионные заболевания. Некоторые наследственные формы болезни Альцгеймера также могут протекать в агрессивной форме с дебютом заболевания в молодом возрасте и аутосомно-доминантным наследованием в семье. В статье представлено первое описание случая пациентки с верифицированной мутацией Ile143Thr в гене PSEN1 в российской семье с фенотипом, сходным с наследственной формой болезни Крейтцфельда–Якоба. Обсуждаются особенности течения заболевания, методы диагностики, возможный патогенез развития заболевания.

Ключевые слова: быстропрогрессирующая деменция, болезнь Альцгеймера, *PSEN1*, болезнь Крейтцфельда–Якоба.

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова; jshpilyukova@gmail.com

Для ссылки: Шпилюкова ЮА, Протопопова АО, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Быстропрогрессирующая деменция с ранним началом, ассоциированная с мутацией I143T в гене *PSEN1*: клинический случай в российской семье. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):63–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-63-67

Rapidly progressive dementia with early onset associated with the I143T mutation in the PSEN1 gene: a clinical case in a family from Russia

Shpilyukova Yu.A., Protopopova A.O., Abramychева N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.
Research Centre of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Rapidly progressive dementias are a rare group of cognitive disorders that primarily require the exclusion of a large number of potentially reversible causes. Prion diseases are frequent in this group of disorders. Some hereditary forms of Alzheimer's disease can also be aggressive, with onset at a young age and autosomal dominant inheritance in the family. The article presents the first case report of a patient with a verified Ile143Thr mutation in the PSEN1 gene in a Russian family with a phenotype similar to the hereditary form of Creutzfeldt–Jakob disease. The specific features of the disease, diagnostic methods, and possible pathogenesis of the development are discussed.

Keywords: rapidly progressive dementia; Alzheimer's disease; *PSEN1*; Creutzfeldt–Jakob disease.

Contact: Yulia Alexandrovna Shpilyukova; jshpilyukova@gmail.com

For reference: Shpilyukova YuA, Protopopova AO, Abramychева NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Rapidly progressive dementia with early onset associated with the I143T mutation in the *PSEN1* gene: a clinical case in a family from Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):63–67. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-63-67

Быстропрогрессирующие деменции (БПД) представляют собой особую группу редких, гетерогенных по своей причине когнитивных расстройств [1]. При этом под «быстрым прогрессированием», как правило, понимается срок 1–2 года от первого симптома до развития зависимости от окружающих (т. е. деменции) либо изменение интегрального показателя при оценке по Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) с 0 до 2–3 баллов в течение 2-летнего периода заболевания [1]. Этиология БПД включает цереброваскулярные, инфекционные заболевания, токсико-метаболические причины, аутоиммунные и воспалительные заболевания нервной системы, опухоли и мета-

стазы центральной нервной системы, ятрогенные причины и различные формы нейродегенерации [1].

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) встречается в 60% всех случаев БПД и, таким образом, может считаться наиболее частой причиной их возникновения [2]. Большинство случаев БКЯ (85–95%) являются спорадическими, и лишь 5–15% – наследственными, ассоциированными с мутациями в гене *PRNP* и имеющими аутосомно-доминантное наследование [3]. Типичная клиническая картина БКЯ включает, помимо БПД, миоклонии, мозжечковые нарушения, пирамидные или экстрапирамидные симптомы, акинетический мутизм, которые обычно сопровождаются

типичными изменениями, выявляемыми при электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, либо обнаружением аномальной агрегации прионного белка, выявляемой методом RT-QUIC (от англ. real-time quaking-induced conversion) при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [4].

Болезнь Альцгеймера (БА) и другие нейродегенеративные деменции занимают второе место среди причин БПД и составляют около 22,5% случаев данной патологии [2]. При этом БА является наиболее распространенной причиной деменции в целом (около половины случаев), поэтому доля БА в группе БПД, наиболее вероятно, является весьма значительной [1]. Около 11% всех пациентов с ранним началом заболевания (до 65 лет) имеют мутацию в одном из трех генов (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*) с аутосомно-доминантным типом наследования [5]. Наиболее часто мутации встречаются в гене *PSEN1* [6]. Типичный возраст начала БА у носителей мутаций в гене *PSEN1* составляет 30–50 лет, при этом к 60 годам наблюдается практическая полная пенетрантность [6]. Клиническая картина БА у носителей мутаций в гене *PSEN1* включает широкий спектр симптомов: типичный амнестический фенотип, в том числе с поведенческими и психиатрическими проявлениями; фенотип, похожий на поведенческий вариант лобно-височной деменции; различные формы первичной прогрессирующей афазии; эпилептические приступы, миоклонии, двигательные нарушения (паркинсонизм/дистония/апраксия), спастический парапарез, мозжечковую атаксию [6]. В среднем выживаемость при моногенных формах БА сходна со спорадическими формами и составляет 6–9 лет [6], однако может быть значительно меньше при отдельных генетических вариантах [7]. Гетерогенность клинического фенотипа создает сложности для дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БКЯ.

Представляем первое описание российской семьи с патогенной мутацией Ile143Thr в гене *PSEN1* с ранним дебютом заболевания, агрессивным течением и аутосомно-доминантным наследованием.

Пациентка В., образование среднее, работала в сфере маркетинга. С возраста 40 лет появились и нарастают нарушения речи, моторики и координации, в связи с чем перестала работать. В 41 год отмечался однократный эпизод дезориентировки на улице. В это время была впервые обследована: результат при тестировании по Краткой шкале оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination*, *MMSE*) составил 11 баллов. МРТ головного мозга – диффузная гипотрофия полушарий большого мозга *S>D*, атрофия гиппокампов; режим диффузионно-взвешенных изображений – без особенностей. Видео-ЭЭГ-мониторинг – диффузные медленные волны, эпизодическая локальная медленноволновая активность в лобно-височной области. Гормоны щитовидной железы, антитела IgG в крови к боррелиям, бледной трепонеме, ВИЧ – отрицательно. В семье пациентки было еще несколько случаев быстропрогрессирующей деменции в нескольких поколениях (рис. 1), в каждом случае дебют заболевания наблюдался в диапазоне 30–40 лет, часто после травмы головы, с быстрым прогрессированием и наступлением летального исхода за 1–2 года. В связи с вышеописанными особенностями клинической картины заболевания члены семьи наблюдались по месту жительства с диагнозом «Наследственное прионное заболевание», однако ДНК-диагностика ранее не проводилась. При выполнении ДНК-исследования у пробанда была проанализирована вся кодирующая последовательность гена *PRNP* методом секвенирования по Сэнгеру, патогенные варианты выявлены не были. В связи с этим пациентка направлена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) для определения дальнейшей тактики ведения.

В момент первого обращения в ФГБНУ НЦН (2 года от дебюта заболевания) пациентка была адаптирована в домашних условиях, могла самостоятельно выполнять работу по дому, выходила на прогулки, занималась детьми, однако требовалась помощь в выборе одежды по погоде и иногда – в самостоятельном одевании. В неврологическом статусе: глазодвигательные нарушения (следящие движения глаз прерывистые, апраксия взора), дизартрия, элементы моторной афазии, гиперрефлексия в ногах, грубая апраксия в руках при выполнении любых двигательных проб, зеркала движения и левитация в контралатеральной руке при выполнении проб, генерализованные миоклонии, дистметрия в пальценосовой пробе. В речи отчетливо заметны нарушения повторения сложных слов и предложений, легкий аграмматизм, выраженные нарушения внимания с легкой отвлекаемостью, нарушения понимания сложных инструкций, трудности при переключении между заданиями. При тестировании по Аддебрукской шкале сумма баллов – 33/100 (внимание и ориентация –

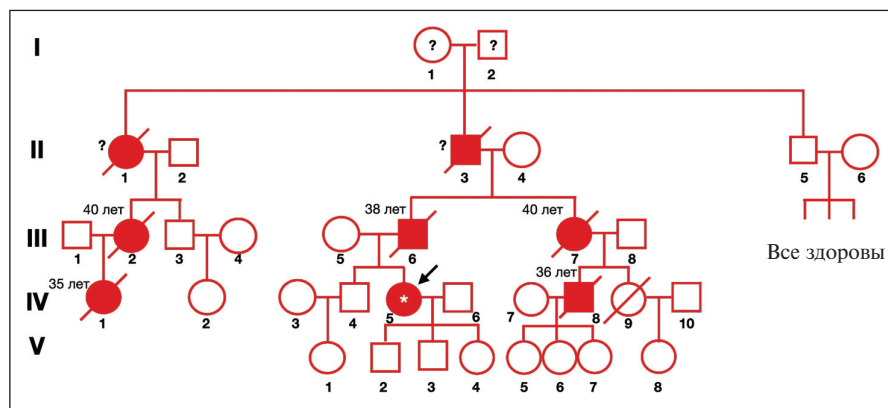


Рис. 1. Родословная семьи с *PSEN1*-ассоциированной БА (р.Ile143Thr).

Пробанд – пациентка IV-5, которой выполнена ДНК-диагностика (*); члены семьи II-1, II-3, III-2, III-6, III-7, IV-1, IV-8 имели похожие симптомы заболевания за 1–2 года до смерти (указан возраст смерти), ДНК-диагностика не проводилась.

Наличие заболевания у индивидов I-1 и I-2 достоверно установить не удалось

Fig. 1. Genealogical tree of a family with *PSEN1*-associated Alzheimer's disease (p.Ile143Thr).

Proband – patient IV-5 who underwent DNA diagnostics (*); family members II-1, II-3, III-2, III-6, III-7, IV-1, IV-8 had similar symptoms of the disease 1–2 years before death (the age of death is indicated), DNA diagnostics was not carried out. The presence of the disease in individuals I-1 and I-2 could not be reliably established

4/18, память — 3/26, речевая активность — 0/14, речь — 13/26, зрительно-пространственные функции — 3/16), по шкале MMSE — 8/30 баллов, по шкале CDR — 2 балла.

В связи с выявлением отчетливых мозжечковых симптомов пациентке выполнена ДНК-диагностика на наличие экспансии повторов в генах, ответственных за спиноцереbellарную атаксию 17-го типа и дентаторубропаллидолюсовую атрофию, получен отрицательный результат. Далее, учитывая клиническую картину, проводилась дифференциальная диагностика с наследственными формами БА. При выполнении ДНК-диагностики методом панельного MPS-секвенирования выявлена мутация p. Ile143Thr (rs63750004) в гене PSEN1, которая ранее была описана как патогенная. Данная мутация подтверждена секвенированием по Сэнгеру в молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (рис. 2).

При повторном осмотре в ФГБНУ НЦН (2,5 года от дебюта заболевания): сохраняются прежние жалобы. В течение последних 6 мес начала получать мемантин 20 мг/сут, значимого эффекта не отмечает. В неврологическом статусе без значительных изменений; стала нуждаться в большем контроле со стороны за своими действиями, CDR — 2 балла. Когнитивное тестирование: Адденбрукская шкала — 29/100 баллов, MMSE — 8/30, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — 3/30, Батарея тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) — 7/18. Рутинная ЭЭГ — преобладание медленной активности во всех отделах, билатерально-синхронные пароксизмы групп медленных волн, временами более выраженные в лобных и лобно-центральных отделах. Видеоокулография — выраженное нарушение инициации саккад, грубое нарушение плавного слежения, вероятно, вследствие выраженной апраксии взора. МРТ головного мозга — уменьшение объема и истончение извилин обеих теменных и височных долей, парагиппокампальных извилин, уменьшение объема обоих гиппокампов (рис. 3). Консультация психолога — системное снижение высших корковых функций с преимущественным нарушением произвольной регуляции деятельности.

Консультация логопеда — речевые нарушения по типу эфферентной моторной афазии умеренной степени выраженности, динамическая афазия; апраксия. Анализ ликвора на маркеры БА — бета-амилоид 1-42 ($A\beta_{1-42}$) и фосфорилированный тау-протеин: получены нормальные показатели.

Через 3 года от дебюта у пациентки в ночное и раннее утреннее время во время сна появились эпизоды генерализованных миоклоний длительностью до 10 мин, которые сопровождалась выраженной дневной сонливостью в течение дня. Были заподозрены эпилептические приступы, однако в течение нескольких недель данные эпизоды регрессировали, и родственники отказались от дополнительного обследования пациентки из-за тяжести ее состояния. По имеющейся информации, через 3,5 года от дебюта заболевания у пациентки имело место выраженное нарушение

самообслуживания по причине значительных когнитивных нарушений, затруднено самостоятельное перемещение (в особенности по ступенькам) из-за грубых нарушений координации и апраксии (шкала CDR — 3 балла).

Таким образом, пациентке установлен диагноз: «Ранняя болезнь Альцгеймера, семейная форма, ассоциированная с мутацией в гене PSEN1».

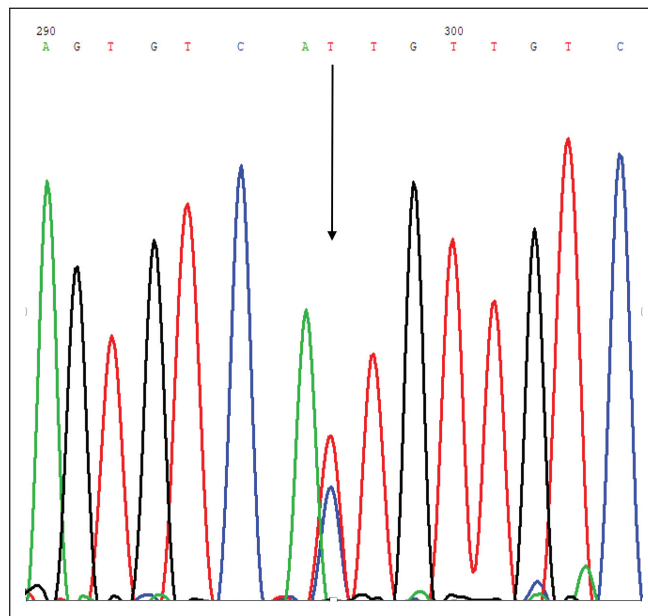


Рис. 2. Секвенирование ДНК пробанда IV-5 с обратного праймера 5-го экзона гена PSEN1 с верифицированной мутацией p. Ile143Thr (гетерозиготная замена T/C указана стрелкой)¹

Fig. 2. DNA sequencing of proband IV-5 from the reverse primer of the 5th exon of the PSEN1 gene with a verified p. Ile143Thr mutation (heterozygous T/C substitution is indicated by an arrow)



Рис. 3. МРТ головного мозга пробанда IV-5 в режиме T1 (2,5 года от дебюта заболевания).

- 1 — гипотрофия гиппокампа на корональном (а) и аксиальном (б) срезах;
 - 2 — гипотрофия парагиппокампальной извилины на корональном (а) и аксиальном (б) срезах;
 - 3 — расширение боковых желудочков, в особенности задних рогов (в); овалами обозначена гипотрофия височных и теменных долей (в, г)
- Fig. 3.** Brain MRI of proband IV-5 in T1 mode (2.5 years from the onset of the disease).
- 1 — hypotrophy of the hippocampus on the coronal (a) and axial (б) sections;
 - 2 — hypotrophy of the parahippocampal gyrus in the coronal (a) and axial (б) sections;
 - 3 — expansion of the lateral ventricles, especially the posterior horns (в); ovals indicate hypotrophy of the temporal and parietal lobes (в, г)

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

Обсуждение

Считается, что мутации в гене *PSEN1* ассоциированы с наиболее агрессивной формой наследственного варианта БА с дебютом заболевания в молодом возрасте с высокой пенетрантностью к 60 годам [6, 8, 9]. Ген *PSEN1* состоит из 13 экзонов, которые кодируют структуру трансмембранного белка из 467 аминокислот [10]. Мутации в данном гене могут встречаться во всех экзонах, несколько чаще в области экзонов 5 и 8 [10]. Большое разнообразие мутаций предполагает, что для *PSEN1* характерна высокая частота мутаций *de novo* [10]. При морфологическом исследовании в большинстве *PSEN1*-ассоциированных генетических случаев выявляется типичная патология альцгеймеровского типа с выраженной β -амилоидной нагрузкой, что рассматривается в качестве основного триггера агрессивного течения заболевания и развития эпилептических приступов [7, 11].

Впервые мутация Pе143Тhr была описана в 1995 г. в бельгийской семье с клинической картиной прогрессирующего когнитивного снижения, миоклонуса, атаксии и эпилепсии [9, 12], позже она также была описана в других популяциях [7, 13–15]. Данная клиническая картина является типичной для носителей мутации Pе143Тhr [6], однако при этой генетической форме также описаны грубые нарушения памяти, зрительно-пространственные нарушения, апраксия, афазия [7]. Клиническая картина у нашей пациентки является сходной; при этом вышеуказанный набор симптомов может напоминать фенотип БКЯ. Нейровизуализационная картина при мутации Pе143Тhr, как правило, характеризуется диффузной гипотрофией больших полушарий (в большей степени – теменных долей) [15], что мы также наблюдали в представленном клиническом случае.

Согласно существующим представлениям, одним из основных молекулярных факторов БА является избыточная продукция $A\beta$, пептиды которого агрегируются и откладываются в мозге в виде растворимых олигомерных форм, фибрилл и сенильных бляшек, что приводит к синаптической дисфункции, нарушению работы нейрональных сетей и, в конечном счете, выраженной атрофии головного мозга [16]. $A\beta$ представляет собой пептид из 38–43 аминокислот, получаемый путем последовательного расщепления белка – предшественника $A\beta$ (β -APP) β -секретазой (BACE-1) и γ -секретазой [17]. *PSEN1* представляет собой высококонсервативный трансмембранный протеин с 9 трансмембранными доменами, который является важным компонентом каталитического ядра γ -секретазы [18]. γ -Секретаза расщепляет несколько сайтов APP в области С-конца белка, преимущественно в позициях 40 и 42, что приводит к образованию пептидов $A\beta_{1-40}$ и $A\beta_{1-42}$ [17]. Было показано, что эти пептиды являются наиболее «амилоидогенными», т. е. в наибольшей степени способствуют агрегации и формированию растворимых олигомеров, которые в итоге формируют нерастворимые бляшки [19]. В физиологических условиях более 90% $A\beta$ представлено его короткой формой $A\beta_{40}$ и только менее 5% – длинной формой $A\beta_{42}$ [16]. Большинство мутацией в гене

PSEN1 расположены в области трансмембранных доменов, что приводит к повышению соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ либо за счет снижения продукции $A\beta_{40}$, либо за счет повышения продукции $A\beta_{42}$ [20]. Было показано, что наличие мутации Pе143Тhr приводит к одновременному снижению уровня $A\beta_{40}$ и повышению уровня $A\beta_{42}$, при этом снижается расщепление пептида $A\beta_{42}$ до $A\beta_{38}$ и $A\beta_{43}$ до $A\beta_{40}$ [17].

Биомаркеры ЦСЖ при наследственных случаях БА, как правило, отражают патологию альцгеймеровского типа [21]. В исследовании Н.М. Lanoiselee и соавт., в котором анализировалась когорта наследственных случаев БА, ассоциированных с мутациями в генах *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, было показано, что в ЦСЖ у данных пациентов наблюдается изменение хотя бы одного биомаркера ($A\beta_{42}$, общий и фосфорилированный тау-протеин), а отсутствие таких изменений обосновывается возможными некорректными пограничными значениями показателей в конкретной лаборатории [21]. Однако при некоторых мутациях в гене *PSEN1* описано повышение продукции $A\beta$, что противоречит концепции низкого уровня $A\beta_{42}$ в ликворе при БА [22]. Таким образом, полученный профиль биомаркеров ЦСЖ у нашей пациентки может быть как обусловлен ограничением метода ELISA, так и являться особенностью этого конкретного случая, поскольку данные о характере изменений биомаркеров ЦСЖ при этой мутации в литературе отсутствуют. Кроме того, согласно международным критериям БА, выявление патогенной мутации в одном из трех генов (*PSEN1*, *PSEN2*, *APP*) является абсолютным фактором риска заболевания у асимптомных носителей и подтверждает диагноз у имеющих симптомы пациентов [23, 24] без необходимости исследования биомаркеров. В исследовательских целях можно было бы подтвердить патологический процесс у данной пациентки с использованием позитронно-эмиссионной томографии с лигандом к амилоиду и тау-протеину, однако подобные исследования пока не доступны для широкого применения в нашей стране.

Заключение

Семейные формы БА являются редкими и характеризуются гетерогенной клинической картиной. Некоторые мутации в гене *PSEN1* могут приводить к развитию БПД, что требует дифференцирования с другими причинами. Помимо вторичных и потенциально обратимых форм БПД требуется проведение дифференциальной диагностики с прионными заболеваниями человека. Учитывая значительное сходство клинической картины БА и БКЯ и аутосомно-доминантный характер наследования обоих заболеваний, в таких случаях необходимо проведение молекулярно-генетического анализа с целью выявления мутаций в генах *PSEN1* и *PRNP*. Подтверждение генетического диагноза необходимо для определения прогноза, адекватного медико-генетического консультирования семьи и выделения группы асимптомных носителей с целью изучения механизмов развития заболевания и, потенциально, раннего применения патогенетической терапии, подходы к которой сегодня активно разрабатываются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Day GS. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):901-36. doi: 10.1212/CON.0000000000001089
- Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(1):41-56. doi: 10.2217/nmt.13.75

3. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191. Epub 2009 Sep 22. Erratum in: *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1335.
4. Hermann P, Laux M, Glatzel M, et al. Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology*. 2018 Jul 24;91(4):e331-e338. doi: 10.1212/WNL.0000000000005860. Epub 2018 Jun 22.
5. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. Epub 2014 May 17.
6. Pilotto A, Padovani A, Borroni B. Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:689591. doi: 10.1155/2013/689591. Epub 2013 Nov 27.
7. Keller L, Wèlander H, Chiang HH, et al. The PSEN1 I143T mutation in a Swedish family with Alzheimer's disease: clinical report and quantification of A β in different brain regions. *Eur J Hum Genet*. 2010 Nov;18(11):1202-8. doi: 10.1038/ejhg.2010.107. Epub 2010 Jul 14.
8. Heckmann JM, Low WC, de Villiers C, et al. Novel presenilin 1 mutation with profound neurofibrillary pathology in an indigenous Southern African family with early-onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2004 Jan;127(Pt 1):133-42. doi: 10.1093/brain/awh009. Epub 2003 Oct 21.
9. Cruts M, Backhovens H, Wang SY, et al. Molecular genetic analysis of familial early-onset Alzheimer's disease linked to chromosome 14q24.3. *Hum Mol Genet*. 1995 Dec;4(12):2363-71. doi: 10.1093/hmg/4.12.2363
10. Cruts M, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Ann Med*. 1998 Dec;30(6):560-5. doi: 10.3109/07853899809002605
11. Blauwendraat C, Pletnikova O, Geiger JT, et al. Genetic analysis of neurodegenerative diseases in a pathology cohort. *Neurobiol Aging*. 2019 Apr;76:214.e1-214.e9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.007. Epub 2018 Nov 17.
12. Martin JJ, Gheuens J, Bruyland M, et al. Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):62-8. doi: 10.1212/wnl.41.1.62
13. Arango D, Cruts M, Torres O, et al. Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: mutation frequencies of the amyloid beta precursor protein and presenilin genes in Colombia. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 1;103(2):138-43. doi: 10.1002/1096-8628(20011001)103:2<138::aid-ajmg1529>3.0.co;2-8
14. Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):621-5. doi: 10.1212/wnl.57.4.621
15. Arai N, Kishino A, Takahashi Y, et al. Familial cases presenting very early onset autosomal dominant Alzheimer's disease with I143T in presenilin-1 gene: implication for genotype-phenotype correlation. *Neurogenetics*. 2008 Feb;9(1):65-7. doi: 10.1007/s10048-007-0104-2. Epub 2007 Oct 30.
16. Sun X, Chen WD, Wang YD. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2015 Sep 30;6:221. doi: 10.3389/fphar.2015.00221
17. Li N, Liu K, Qiu Y, et al. Effect of Presenilin Mutations on APP Cleavage; Insights into the Pathogenesis of FAD. *Front Aging Neurosci*. 2016 Mar 11;8:51. doi: 10.3389/fnagi.2016.00051
18. Fernandez MA, Klutkowski JA, Freret T, Wolfe MS. Alzheimer presenilin-1 mutations dramatically reduce trimming of long amyloid β -peptides (A β) by γ -secretase to increase 42-to-40-residue A β . *J Biol Chem*. 2014 Nov 7;289(45):31043-52. doi: 10.1074/jbc.M114.581165. Epub 2014 Sep 19.
19. Chow VW, Mattson MP, Wong PC, Gleichmann M. An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):1-12. doi: 10.1007/s12017-009-8104-z
20. Kretner B, Fukumori A, Gutsmedl A, et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds. *J Biol Chem*. 2011 Apr 29;286(17):15240-51. doi: 10.1074/jbc.M110.213587. Epub 2011 Feb 25.
21. Lanoiselee HM, Nicolas G, Wallon D, et al; collaborators of the CNR-MAJ project. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017 Mar 28;14(3):e1002270. doi: 10.1371/journal.pmed.1002270
22. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1048-56. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70228-4. Epub 2012 Nov 6.
23. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
24. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.12.2022/16.02.2023/19.02.2023

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.

Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Протопопова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-2798-0331>

Абрамычева Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

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

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

Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе

Кутлубаев М.А.¹, Арепринцева Д.К.¹, Первушина Е.В.¹, Брылев Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26

Когнитивные нарушения (КН) наблюдаются более чем у половины пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), но редко достигают степени деменции. В настоящее время предложена классификация БАС в зависимости от наличия когнитивных и/или поведенческих нарушений. КН при БАС могут быть представлены нарушениями беглости речи, различными афатическими расстройствами, нарушениями регуляторных функций, социальных когнитивных функций и вербальной памяти. Для их диагностики наиболее чувствительны специальные шкалы, такие как Эдинбургская шкала скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС. КН при БАС оказывают негативное влияние на исход заболевания и качество жизни пациентов и их семей. Данная проблема требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Для ссылки: Кутлубаев МА, Арепринцева ДК, Первушина ЕВ, Брылев ЛВ. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74

Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis

Kutlubayev M.A.¹, Areprintceva D.K.¹, Pervushina E.V.¹, Brylev L.V.²

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ²V.M. Buyanov Moscow City Clinical Hospital, Moscow

¹3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ²26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia

Cognitive disorders (CD) are observed in more than half of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but rarely reach the degree of dementia. Currently, a classification of ALS has been proposed depending on the presence of cognitive and/or behavioral disorders. CD in ALS can be represented by speech fluency disorders, various aphasic disorders, disorders of regulatory functions, social cognitive functions, and verbal memory. The most diagnostically sensitive are special scales, such as the Edinburgh Cognitive and Behavioral Impairment Screening Scale for ALS. CD in ALS have a negative impact on the outcome of the disease and the quality of life of patients and their families. This issue requires further study.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; cognitive impairment; dementia.

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubayev; mansur.kutlubaev@yahoo.com

For reference: Kutlubayev MA, Areprintceva DK, Pervushina EV, Brylev LV. Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74

Боковой амиотрофический склероз (БАС) с момента его первого описания Ж.-М. Шарко в 1869 г. считался заболеванием, поражающим исключительно двигательную сферу [1]. Однако к началу 2000-х годов накопились данные исследований, указывающие на мультисистемность поражения нервной системы при этом заболевании [2, 3]. В частности, в клинической картине БАС важную роль могут играть когнитивные и поведенческие нарушения. Они наблюдаются не менее чем у половины пациентов, но степени деменции достигают лишь у 10–15% больных [1]. У части пациентов с БАС выявляются нейропсихиатрические нарушения, характерные для лобно-височной дегенерации (ЛВД). Поэтому в настоящее время БАС рассматривается не как исключительно нервно-мышечное заболевание, а как заболевание ЦНС, проявляющееся спектром расстройств (заболевания спектра БАС-ЛВД) —

от форм с чисто двигательной симптоматикой (классический БАС) до ЛВД с грубыми когнитивными и поведенческими нарушениями [1].

Цель данного обзора — анализ данных о когнитивных нарушениях (КН) у пациентов с БАС без деменции.

КН при БАС представлены в первую очередь регуляторными и речевыми нарушениями, которые нередко сочетаются с расстройствами поведения. Последние представлены в первую очередь апатией, реже — расторможенностью. Иногда при данном заболевании наблюдается стереотипное, компульсивное или персеверационное поведение [4]. Частота КН при БАС достаточно высока в разных регионах мира [1].

В 2017 г. были предложены пересмотренные критерии диагностики когнитивных и поведенческих нарушений при заболеваниях спектра БАС-ЛВД. В отличие от предыдущей

версии, в них выделены новые формы БАС, особое внимание уделено речевым нарушениям [5]:

- *БАС с КН* — характеризуется нарушением регуляторных/социальных когнитивных функций¹ ± речевые нарушения²;
- *БАС с поведенческими нарушениями* — характеризуется апатией с другими поведенческими нарушениями или без них либо наличием двух и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД³;
- *БАС с когнитивными и поведенческими нарушениями* характеризуется наличием признаков, характерных для вариантов с когнитивными и поведенческими нарушениями;
- *БАС с ЛВД* характеризуется прогрессирующими когнитивными и поведенческими нарушениями (по данным анамнеза или наблюдения) и наличием трех и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД;
- *БАС с сопутствующей деменцией* — это БАС с сопутствующей болезнью Альцгеймера или любой иной деменцией, чем ЛВД;
- *синдром напоминающий ЛВД с БАС*, — это заболевание, патоморфологическая картина которого соответствует ЛВД с характерными для БАС изменениями, однако клиническая картина не соответствует диагностическим критериям.

По данным метаанализа 44 исследований, проведенного E. Veeldman и соавт. [6], при БАС без явлений деменции чаще всего наблюдались нарушения беглости речи, различные афатические расстройства, нарушения регуляторных и социальных когнитивных функций, а также словесно-логической памяти. Развитие КН чаще наблюдается при БАС с преимущественным вовлечением верхнего мотонейрона и при классическом БАС по сравнению с формой с преимущественным вовлечением нижнего мотонейрона. При классическом БАС выраженность КН коррелирует с тяжестью неврологического дефицита в целом [7, 8].

Расстройства регуляторных функций являются одним из наиболее частых проявлений КН при БАС. Они проявляются нарушением процесса планирования, формирования оценочных суждений, переключения с одного задания на другое, персеверациями. Выраженность нарушения регуляторных функций коррелирует со степенью атрофии дорсолатеральной коры головного мозга. Первым признаком синдрома нарушения регуляторных функций (дизрегуляторного синдрома) у пациентов с БАС является снижение фонетической речевой активности (способности назвать определенное количество слов на одну букву за единицу времени). По мере прогрессирования заболевания присоединяются другие симптомы [9, 10]. Наиболее выраженное

¹Нарушения регуляторных функций включают в себя снижение фонетической активности или нарушения при выполнении двух различных тестов на дизрегуляторные нарушения (могут включать социальные КН).

²Нарушения при выполнении двух различных тестов, которые не могут быть объяснены снижением фонетической активности.

³Раннее появление расторможенности, апатии, утраты симпатии и эмпатии, раннее развитие стереотипного, персеверационного или компульсивного поведения, нарушение пищевых предпочтений/гиперорализма, когнитивный дефицит с выраженным нарушением регуляторных функций и относительной сохранностью памяти и зрительно-пространственных функций.

негативное влияние на когнитивную сферу пациента оказывают нарушения процессов, связанных с произвольным вниманием [10]. Нарушение регуляторных функций тесно связано с развитием поведенческих нарушений, например апатии [6].

Афатические нарушения при БАС в клинической практике бывает сложно дифференцировать со снижением беглости речи, которое больше связано с нарушением регуляторных функций [1]. По наблюдениям A. Ceslis и соавт. [11], нарушения спонтанной речевой продукции наблюдаются у 36% пациентов с БАС вне зависимости от его формы. Метаанализ 57 исследований показал, что речевые нарушения при БАС проявляются в виде нарушения подбора слов, синтаксической и грамматической обработки речи и произношения слов. В основе их развития лежит распространение дегенеративного процесса на заднюю, нижнюю лобную и верхнюю височную области [12]. Снижение речевой продукции может быть связано с явлениями дизартрии. Определенное влияние на выраженность речевых нарушений могут оказывать и такие частые нейропсихиатрические осложнения БАС, как апатия и депрессия [1].

Нарушение социальных когнитивных функций включает в себя снижение способности к пониманию психического состояния другого человека, расстройство аффективной эмпатии, социального восприятия и социального поведения. Способность понимать психическое состояние других людей (их убеждения, намерения, желания, эмоции) и использовать эти данные для понимания и прогнозирования их поведения часто обозначают как модель психического состояния человека, или «теорию разума» [13].

Способность распознавать психическое состояние других людей нередко нарушается при БАС [14]. В повседневной жизни эти нарушения проявляются снижением эмоционального контроля, нарушением восприятия эмоционального состояния других, например по выражению лица. Пациентам сложно ориентироваться в сложных социально-психологических ситуациях, что проявляется нарушениями при выполнении теста на распознавание бестактности в социальных ситуациях (*faux pas*) [13, 14]. Развитие нарушений социальных когнитивных функций затрудняет построение межличностных отношений, что, в свою очередь, усложняет уход за пациентами, приводит к конфликтам с родственниками и ухаживающими [14].

Нарушения эпизодической памяти при БАС, как правило, носят умеренный характер и больше связаны с расстройством процесса извлечения информации, чем ее хранения. Нарушения памяти при БАС могут быть обусловлены нарушением внимания за счет дизрегуляторного синдрома, однако имеющиеся данные указывают на возможность поражения височной доли при этом заболевании [1].

В экспериментальной модели БАС было показано, что у трансгенных мышей со сниженной экспрессией гена супероксиддисмутазы уже на пресимптомной стадии может наблюдаться повреждение ГАМК-ергической системы гиппокампа с развитием нарушения памяти и поведенческих коррелятов тревоги [15].

Нарушения памяти при БАС характеризуются стационарным течением и коррелируют с выраженностью атрофических изменений в структурах височных долей [16]. Однако в тех случаях, когда БАС сочетается с выраженными нарушениями памяти гиппокампального типа с нарушением

как процессов кодирования, так и извлечения информации, конфабуляциями, снижением обучаемости, речь идет о сочетании БАС с болезнью Альцгеймера. Для последнего также характерно развитие речевых нарушений по типу логопенической афазии, при которой наблюдается выраженное нарушение подбора слов [1].

Течение КН при БАС изучено недостаточно, а имеющиеся работы содержат противоречивые результаты. Традиционно считалось, что прогрессирование когнитивных и двигательных нарушений происходит синхронно [1]. Однако срезовые исследования в большинстве случаев не смогли продемонстрировать корреляции между выраженностью КН и стадией заболевания. В лонгитюдных исследованиях было показано, что когнитивный и двигательный дефицит может иметь различные темпы прогрессирования, что указывает на разную подверженность дегенеративному процессу различных отделов ЦНС при БАС [17]. Отмечено, что у пациентов, у которых КН наблюдались в дебюте болезни, в дальнейшем имело место прогрессирование нейропсихологических расстройств, в то же время, если в дебюте болезни КН не было, они реже появлялись впоследствии [17]. Наличие бульбарного синдрома, а также симметричное вовлечение конечностей при спинальном варианте дебюта заболевания являются предикторами более выраженного когнитивного дефицита при БАС [18].

Неоднозначна роль когнитивного резерва в развитии КН у пациентов с БАС [19, 20]. У пациентов с более его высокими значениями при БАС отмечались менее выраженные нарушения регуляторных и социальных когнитивных функций, а также названия. В то же время показатели беглости речи не были связаны с когнитивным резервом, а эпизодическая память была лучше у пациентов с более высоким когнитивным резервом при первой оценке, но через 16 мес она стала значимо хуже, чем у тех, у кого он был средним и низким. Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что когнитивный резерв оказывает различное влияние на определенные когнитивные функции, в одних случаях снижая выраженность их нарушений (регуляторные, социальные когнитивные функции), в других – отодвигая во времени момент их развития, но ускоряя последующие темпы прогрессирования (память) [19, 20].

На пресимптомной стадии у пациентов наблюдается снижение регуляторных функций (нарушение когнитивного торможения, фонетической активности), а также вербальной памяти и праксиса. На стадии развития моторных симптомов у пациентов также наблюдается нарушение регуляторных функций, они плохо выполняют тесты на время, демонстрируют снижение сложных видов внимания, а также расстройства речи. При этом зрительно-пространственные функции и вербальная память остаются относительно сохранными [21, 22].

Механизмы развития КН при БАС разнообразны. В первую очередь снижение когнитивных функций связано с распространением дегенеративного процесса на структуры префронтальной коры и медиальной височной доли. Изменения головного мозга, регистрируемые при стандартной магнитно-резонансной томографии (МРТ), при этом минимальны [6]. S. Chenji и соавт. [23] продемонстрировали наличие признаков дегенерации мозолистого тела, поясной

извилины и верхнего продольного пучка у пациентов с БАС и КН по дизрегуляторному типу, по сравнению с пациентами с БАС без КН. У пациентов первой группы также были более выражены поражения белого вещества головного мозга.

Однако воксельная морфометрия головного мозга пациентов с БАС с когнитивными и поведенческими нарушениями показала значимое истончение серого вещества коры лобной, височной долей, островка, а также подкорковых структур, в частности хвостатого ядра и таламуса. В то же время у пациентов с исключительно моторными нарушениями наблюдалось только истончение моторной коры [24–26].

КН при БАС рассматриваются многими исследователями как «синдром разобщения». По данным МР-трактографии, у пациентов с БАС наблюдаются микроструктурные изменения белого вещества лобно-подкорковой области головного мозга, которые указывают на нарушение связей между различными отделами головного мозга и могут объяснить большинство КН [27].

По данным электроэнцефалографических исследований было показано, что у пациентов с БАС наблюдается разобщение как моторных, так и когнитивно-поведенческих нейрональных сетей уже с ранних стадий заболевания. Это проявляется прогрессивным повышением активности нижней лобной и верхней височной извилин правого полушария головного мозга, в то время как изначально высокая активность моторной и префронтальной коры постепенно снижается. Активность левой дорсолатеральной префронтальной коры является предиктором когнитивных и поведенческих нарушений при БАС [28].

Метод функциональной МРТ (фМРТ) стал использоваться относительно недавно, и в единичных исследованиях было показано, что при БАС с КН наблюдается снижение активности нижней теменной доли и структур мозжечка [29]. Работы с использованием фМРТ в состоянии покоя показали, что нарушения коннектома мозга различаются у пациентов в зависимости от профиля КН и, вероятно, непосредственно связаны с их развитием [30]. Исследования с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии головного мозга продемонстрировали, что нарушения модели психического связаны с гипометаболизмом в области верхней лобной извилины и добавочной моторной коры обоих полушарий [31].

Важная роль в развитии КН при БАС принадлежит молекулярно-генетическим механизмам. Описан ряд мутаций, которые предрасполагают к развитию БАС-ЛВД. К ним относится в первую очередь мутация в гене *C9ORF72*, в меньшей степени – мутации *CHCHD10*, *SQSTM1*, *TBKI*, *CCNF* и др. [32, 33]. Высока частота когнитивно-поведенческих нарушений и при классических формах БАС. Например, в исследовании E.D. Bella и соавт. [32] было показано, что у пациентов с БАС и мутацией в гене *SOD1* выше частота поведенческих нарушений, но ниже – КН по сравнению с пациентами с БАС без этой мутации.

Наиболее изученная из перечисленных – мутация в гене *C9ORF72*. Мутация в гене *C9ORF72* связана с гексануклеотидной экспансией GGGGCC в ее некодирующей области. В норме она содержит 5–10 повторов, в то время как при наличии мутации их число увеличивается в сотни раз [33].

Механизмы реализации биологических эффектов мутации в гене *C9ORF072* в настоящее время окончательно не выяснены. Первоначально предполагалось, что в основе развития БАС и ЛВД при данной мутации лежит дефицит белка, кодируемого данным геном. Однако эксперименты с мышами без гена *C9ORF072* не подтвердили данную гипотезу. Отсутствие гена не приводило к развитию поражения мотонейронов. Эти данные были подтверждены в экспериментах с нокдауном РНК у экспериментальных животных и в клеточных культурах.

Исходя из это было предположено, что в основе патологического эффекта мутации в гене *C9ORF072* лежат токсические механизмы, связанные с транскрипцией РНК и синтезом белка. Они могут быть связаны с синтезом патологического белка, с нарушением процесса транскрипции РНК, а также образованием РНК-фокусов. РНК, содержащая гексануклеотидные повторы, посредством RAN-трансляции (от англ. repeat associated non-AUG translation) может приводить к синтезу патологического белка с дипептидными повторами, которые в виде включений обнаруживаются в ЦНС. Однако нарушению процесса транскрипции РНК посвящено лишь небольшое число исследований. Гексануклеотидная экспансия располагается в интроне между двумя экзонами – 1a и 1b. При наличии данной мутации возможна abortивная транскрипция, а также нарушение процесса сплайсинга интрона, содержащего экспансию [34].

Физико-химические свойства богатых гуанином полинуклеотидных последовательностей способствуют образованию G-квадруплексов – четырехцепочечной структуры РНК, которая может связываться с различными белками. РНК с гексануклеотидной экспансией формирует патологические включения, так называемые РНК-фокусы, которые могут вступать в патологические реакции (в том числе блокирующие) с различными РНК-связывающими белками и тем самым приводить к различным нарушениям синтеза РНК [34].

С патоморфологической точки зрения в основе развития большинства случаев БАС лежит отложение ДНК-связывающего белка TAR 43 (TDP-43) преимущественно в гиперфосфорилированной форме. Его находят в двигательных нейронах передних рогов спинного мозга и ствола, в моторной коре лобной доли, на более поздних стадиях болезни – в нейрональных структурах префронтальной коры, базальных ганглиев и височной доли [35, 36]. Реже при генетических формах заболеваний спектра БАС-ЛВД выявляются включения FUS и SOD1 [34].

Попытки выявить связь между биомаркерами прогрессирования БАС и развитием КН дали противоречивые результаты. Единичные исследования выявили связь между выраженностью КН и уровнем нейропептида Y и лептина [37]. В большинстве работ корреляции между показателями психометрических шкал и уровнем таких показателей, как легкие и тяжелые цепи нейрофиламентов в сыворотке и спинномозговой жидкости, мозговой нейротрофический фактор и др., выявлено не было [38, 39].

Дополнительный механизм развития КН на поздних стадиях БАС – гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, что подтверждается результатами экспериментальных работ [40]. В метаанализе E. Beeldman и соавт. [6] была выявлена связь между нарушением респираторной

функции и снижением психомоторных реакций, отсроченным воспроизведением и показателем по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Точная роль гипоксии в развитии КН на поздних стадиях БАС в настоящее время не ясна, но потенциально такие нарушения могут быть скорректированы респираторной поддержкой.

Диагностика КН при БАС в первую очередь основана на использовании психометрических шкал. Однако не все шкалы подходят для оценки когнитивных функций при данном заболевании. В частности, использование популярной среди врачей КШОПС для выявления КН при БАС может быть недостаточно информативно. Результаты систематического обзора, проведенного T. Taule и соавт. [41], показали, что при оценке КН при БАС наилучшие психометрические свойства отмечались у Теста распознавания психического состояния по глазам, Адденброкского теста когнитивной оценки и Батарей тестов лобной дисфункции. Хорошие результаты были получены также при анализе результатов Эдинбургской шкалы скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (ECAS) и Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA). Из перечисленных инструментов некоторое преимущество выявлялось у Теста распознавания психического состояния по глазам, который используется для оценки социальных когнитивных функций, и скрининговой шкалы ECAS, так как эти психометрические инструменты изучались в группах пациентов с БАС.

Опросник ECAS является универсальным для оценки когнитивных функций при БАС, поскольку он может быть использован как у пациентов с двигательными нарушениями верхних конечностей, так и с нарушениями речи. Выполнение всех заданий шкалы занимает около 15 мин. Максимально возможное количество баллов, которое может набрать пациент, – 136 [42].

В шкале ECAS выделяют две части. В первой части исследуют коммуникативные навыки с помощью изучения вербальных функций. Оценивают такие показатели, как беглость речи, регуляторные функции, речевые навыки (называние, понимание). Проводят изучение памяти в виде оценки процессов непосредственного и отсроченного воспроизведения, узнавания, зрительно-пространственного восприятия, восприятия отношений. Вторая часть опросника включает вопросы для оценки разных аспектов поведения (собственно поведенческие нарушения, апатия [43], нарушение сопереживания, стереотипное поведение и выполнение ритуалов, изменение вкусовых предпочтений) и скрининг на наличие психоза. Она основывается на опросе родственников пациента и ухаживающих за ним, что позволяет оценить степень выраженности поведенческих нарушений. Максимальное количество баллов при опросе ухаживающих – 10 баллов, на наличие психоза – 3 балла. Важность привлечения родственников к оценке когнитивно-поведенческой сферы также обусловлена явлениями частичной анозогнозии, которая развивается у пациентов с БАС в отношении нарушения регуляторных функций и апатии [44]. ECAS переведен на целый ряд языков и валидизирован для использования при БАС и других заболеваниях нервной системы [45, 46].

У ECAS также имеются дополнительные варианты, которые могут использоваться при частом тестировании пациентов. Альтернативой ECAS может служить шкала БАС –

когнитивного и поведенческого скрининга (ALS-CBS) или шкала БАС-ЛВД-КОГ, однако ее психометрические свойства в настоящее время изучены недостаточно [47].

Нормативные показатели по шкале ECAS могут различаться в разных популяциях. В работе Канадского консорциума нейровизуализации БАС было показано, что применение британских нормативных показателей в североамериканской популяции может привести к искажению результатов исследования [48].

Для скрининга на КН у пациентов с БАС был предложен аудитивный тест на речевые и регуляторные нарушения (Convenient Auditory-Based Language and Executive function Test, CABLET), который, по предварительным данным, характеризуется хорошими психометрическими свойствами. Проведение этого теста занимает около 5 мин [49]. Другой потенциальный скрининговый инструмент для выявления когнитивного дефицита — тест на называние глаголов действия. Его результаты коррелируют с общим показателем по ECAS, а также показателями нарушений речи и регуляторных функций [50].

Влияние на исход болезни. Если влияние легких и умеренных КН на повседневную жизнь не столь значительна, то выраженные КН снижают продолжительность жизни пациентов с БАС и увеличивают нагрузку на ухаживающих. КН могут усложнять принятие серьезных решений, касающихся респираторной поддержки или установки гастросто-

мы. Своевременное выявление КН при БАС позволяет разработать персонализированную программу паллиативной помощи пациентам, а также прогнозировать развитие недееспособности в будущем [5, 6].

Лечение БАС с КН включает в себя симптоматическую терапию, поддерживающую реабилитацию, нутритивную и респираторную поддержку, паллиативную помощь. В случае присоединения симптомов ЛВД к лечению добавляют нейролептики, нормотимики и мемантин. В тех случаях, когда имеет место сочетание БАС и болезни Альцгеймера, в лечении могут также использоваться ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Влияние лекарственных средств, которые зарегистрированы в некоторых странах для лечения БАС (рилузол, эдаравон и др.), на когнитивную сферу не изучено [51–53].

Необходимы дальнейшие исследования КН при БАС. В частности, более детального изучения требуют генетические и средовые факторы, которые обуславливают развитие КН при данном заболевании. Целесообразно исследование эффективности различных подходов к фармакологической коррекции и когнитивной реабилитации пациентов с различными формами БАС. В повседневную практику необходимо внедрять скрининг на предмет КН у пациентов с БАС. В клинических испытаниях необходимо проводить оценку КН как одного из параметров эффективности исследуемых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rusina R, Vandenbergh R, Bruffaerts R. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 30;11(4):624. doi: 10.3390/diagnostics11040624
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1077-9. doi: 10.1212/wnl.59.7.1077
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Jun;10(3):131-46. doi: 10.1080/17482960802654364. Erratum in: *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Aug;10(4):252.
- Кутлубаев МА, Первущина ЕВ, Арепринцева ДК и др. Нейропсихиатрические проявления бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):36-42. doi: 10.17116/jnevro202212205136 [Kutlubaev MA, Pervushina EV, Areprintceva DK, et al. Neuropsychiatric presentations of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):36-42. doi: 10.17116/jnevro202212205136 (In Russ.)].
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 May;18(3-4):153-74. doi: 10.1080/21678421.2016.1267768. Epub 2017 Jan 5.
- Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):611-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734. Epub 2015 Aug 17.
- De Marchi F, Carrarini C, De Martino A, et al; SIgN. Cognitive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: can we predict it? *Neurol Sci*. 2021 Jun;42(6):2211-22. doi: 10.1007/s10072-021-05188-0. Epub 2021 Mar 27.
- Aiello EN, Pain D, Radici A, et al. Cognition and motor phenotypes in ALS: a retrospective study. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5397-402. doi: 10.1007/s10072-022-06157-x. Epub 2022 May 24.
- Yunusova Y, Ansari J, Ramirez J, et al. Frontal Anatomical Correlates of Cognitive and Speech Motor Deficits in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Behav Neurol*. 2019 Mar 13;2019:9518309. doi: 10.1155/2019/9518309
- Kasper E, Schuster C, Machts J, et al. Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015 Jun;16(3-4):160-71. doi: 10.3109/21678421.2015.1026267. Epub 2015 May 12.
- Ceslis A, Argall R, Henderson RD, et al. The spectrum of language impairments in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*. 2020 Nov;132:349-360. doi: 10.1016/j.cortex.2020.09.003. Epub 2020 Sep 18.
- Pinto-Grau M, Hardiman O, Pender N. The Study of Language in the Amyotrophic Lateral Sclerosis – Frontotemporal Spectrum Disorder: a Systematic Review of Findings and New Perspectives. *Neuropsychol Rev*. 2018 Jun;28(2):251-68. doi: 10.1007/s11065-018-9375-7. Epub 2018 Apr 28.
- Lillo P, Caramelli P, Musa G, et al. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1279-82. doi: 10.1136/jnnp-2020-324302. Epub 2020 Sep 22.
- Ahmed RM, Devenney EM, Strikwerda-Brown C, et al. Phenotypic variability in ALS-FTD and effect on survival. *Neurology*. 2020 May 12;94(19):e2005-e2013. doi: 10.1212/WNL.00000000000009398. Epub 2020 Apr 10.
- Quarta E, Bravi R, Scambi I, et al. Increased anxiety-like behavior and selective learning impairments are concomitant to loss of hippocampal interneurons in the presymptomatic SOD1(G93A) ALS mouse model. *J Comp Neurol*. 2015 Aug 1;523(11):1622-38. doi: 10.1002/cne.23759
- Machts J, Keute M, Kaufmann J, et al. Longitudinal clinical and neuroanatomical correlates of memory impairment in motor neuron disease. *Neuroimage Clin*. 2021;29:102545. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102545. Epub 2020 Dec 25.

17. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, et al. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020 Aug;21(5-6):373-9. doi: 10.1080/21678421.2020.1771732. Epub 2020 Jun 2.
18. Consonni M, Dalla Bella E, Bersano E, Lauria G. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: A landmark of the disease? A mini review of longitudinal studies. *Neurosci Lett.* 2021 May 29;754:135898. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135898. Epub 2021 Apr 15.
19. Costello E, Rooney J, Pinto-Grau M, et al. Cognitive reserve in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a population-based longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 May;92(5):460-5. doi: 10.1136/jnnp-2020-324992. Epub 2021 Feb 9.
20. Temp AGM, Kasper E, Machts J, et al. Cognitive reserve protects ALS-typical cognitive domains: A longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Aug;9(8):1212-23. doi: 10.1002/acn3.51623. Epub 2022 Jul 22.
21. Chio A, Moglia C, Canosa A, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology.* 2019 Sep 3;93(10):e984-e994. doi: 10.1212/WNL.0000000000008063. Epub 2019 Aug 13.
22. Lee SE, Sias AC, Mandelli ML, et al. Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *Neuroimage Clin.* 2016 Dec 10;14:286-97. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.006
23. Chenji S, Ishaque A, Mah D, et al; Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC). Neuroanatomical associations of the Edinburgh cognitive and Behavioural ALS screen (ECAS). *Brain Imaging Behav.* 2021 Jun;15(3):1641-54. doi: 10.1007/s11682-020-00359-7
24. Agosta F, Ferraro PM, Riva N, et al. Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Hum Brain Mapp.* 2016 Apr;37(4):1614-26. doi: 10.1002/hbm.23124. Epub 2016 Feb 2.
25. Consonni M, Dalla Bella E, Contarino VE, et al. Cortical thinning trajectories across disease stages and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex.* 2020 Oct;131:284-94. doi: 10.1016/j.cortex.2020.07.007. Epub 2020 Jul 29.
26. Illan-Gala I, Montal V, Pegueroles J, et al. Cortical microstructure in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Neurology.* 2020 Nov 3;95(18):e2565-e2576. doi: 10.1212/WNL.000000000010727. Epub 2020 Sep 10.
27. Dimond D, Ishaque A, Chenji S, et al. White matter structural network abnormalities underlie executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2017 Mar;38(3):1249-68. doi: 10.1002/hbm.23452. Epub 2016 Oct 31.
28. McMackin R, Dukic S, Costello E, et al. Cognitive network hyperactivation and motor cortex decline correlate with ALS prognosis. *Neurobiol Aging.* 2021 Aug;104:57-70. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.002. Epub 2021 Mar 10.
29. Hu T, Hou Y, Wei Q, et al. Patterns of brain regional functional coherence in cognitive impaired ALS. *Int J Neurosci.* 2020 Aug;130(8):751-8. doi: 10.1080/00207454.2019.1705806. Epub 2020 Jan 6.
30. Temp AGM, Dyrba M, Büttner C, et al. Cognitive Profiles of Amyotrophic Lateral Sclerosis Differ in Resting-State Functional Connectivity: An fMRI Study. *Front Neurosci.* 2021 Jun 23;15:682100. doi: 10.3389/fnins.2021.682100
31. Canosa A, Pagani M, Cistaro A, et al. 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology.* 2016 Jan 5;86(1):44-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002242. Epub 2015 Nov 20.
32. Bella ED, Bersano E, Bruzzone MG, et al. Behavioral and Cognitive Phenotypes of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Carrying SOD1 Variants. *Neurology.* 2022 Aug 19;99(18):e2052-62. doi: 10.1212/WNL.00000000000201044. Epub ahead of print.
33. Brenner D, Freischmidt A. Update on genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2022 Oct 1;35(5):672-7. doi: 10.1097/WCO.0000000000001093. Epub 2022 Aug 8.
34. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):978-88. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70210-2. Epub 2013 Sep 5.
35. Geser F, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology.* 2010 Apr;30(2):103-12. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01091.x. Epub 2010 Jan 25.
36. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jul;74(1):20-38. doi: 10.1002/ana.23937. Epub 2013 Jun 19.
37. Ahmed RM, Phan K, Highton-Williamson E, et al. Eating peptides: biomarkers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jan 31;6(3):486-95. doi: 10.1002/acn3.721
38. Steinacker P, Huss A, Mayer B, et al. Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):112-9. doi: 10.1080/21678421.2016.1241279. Epub 2016 Nov 5.
39. Tremolizzo L, Pellegrini A, Conti E, et al. BDNF Serum Levels with Respect to Multidimensional Assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2016;16(3-4):192-8. doi: 10.1159/000441916. Epub 2016 Jan 9.
40. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep.* 2004 Mar 15;27(2):194-201. doi: 10.1093/sleep/27.2.194
41. Taule T, Sovik M, Lein RK, et al. Psychometric Properties of Cognitive Assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Patient Relat Outcome Meas.* 2020 Sep 22;11:181-94. doi: 10.2147/PRO.M.S256828
42. Черненко ВЮ, Горбачев КВ, Горбачев АВ и др. Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ECAS) — русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):36-9. doi: 10.17116/jnevro201811812136 [Chernenkaya VYu, Gorbachev KV, Gorbachev DV, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS): a Russian version. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):36-9. doi: 10.17116/jnevro201811812136 (In Russ.)].
43. Kutlubayev MA, Caga J, Xu Y, et al. Apathy in amyotrophic lateral sclerosis: systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023 Feb;24(1-2):14-23. doi: 10.1080/21678421.2022.2053721. Epub 2022 Mar 30.
44. Salah AB, Pradat PF, Villain M, et al. Anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study of 85 individuals and their relatives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021 Sep;64(5):101440. doi: 10.1016/j.rehab.2020.08.004. Epub 2021 Sep 24.
45. Kacem I, Abida Y, Ferchichi W, et al. Arabic adaptation of the Edinburgh cognitive and behavioural Amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS-AR). *Rev Neurol (Paris).* 2022 Oct;178(8):817-25. doi: 10.1016/j.neuro.2021.12.015. Epub 2022 May 13.
46. Poletti B, Solca F, Carelli L, et al. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016 Oct-Nov;17(7-8):489-98. doi: 10.1080/21678421.2016.1183679. Epub 2016 May 24.
47. Beeldman E, Govaarts R, de Visser M, et al. Screening for cognition in amyotrophic lateral sclerosis: test characteristics of a new screen. *J Neurol.* 2021 Jul;268(7):2533-40. doi: 10.1007/s00415-021-10423-x. Epub 2021 Feb 6.

48. McMillan CT, Wu J, Rascovsky K, et al. Defining cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: an evaluation of empirical approaches. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Nov;23(7-8):517-26. doi: 10.1080/21678421.2022.2039713. Epub 2022 Mar 7.
49. Ohdake R, Watanabe H, Kawabata K, et al. Convenient Auditory-Based Language and Executive Function Test for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study. *Arch Clin Neuropsychol.* 2023 Jan 21;38(1):57-71. doi: 10.1093/arclin/acac069
50. Aiello EN, Pain D, Radici A, et al. A verb-naming test accurately detects cognitive changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Nov;23(7-8):630-3. doi: 10.1080/21678421.2022.2085512. Epub 2022 Jun 15.
51. Danel-Brunaud V, Touzet L, Chevalier L, et al. Ethical considerations and palliative care in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2017 May;173(5):300-307. doi: 10.1016/j.neurol.2017.03.032. Epub 2017 May 4. Erratum in: *Rev Neurol (Paris).* 2018 Jan 31.
52. Masrori P, van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020 Oct;27(10):1918-29. doi: 10.1111/ene.14393. Epub 2020 Jul 7.
53. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, et al. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1367-88. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1. Epub 2022 Sep 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.10.2022/15.02.2023/17.02.2023

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.

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Арепринцева Д.К. <https://orcid.org/0000-0001-5255-2657>

Первушина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Брылев Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>

Головная боль и эпилепсия: распространенность и клинические разновидности

Осипова В.В.^{1,2}, Артеменко А.Р.^{3,4}, Шмидт Д.А.³, Антипенко Е.А.⁵

¹ООО «Университетская клиника головной боли», Москва; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород
¹Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1; ²Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43;
³Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 2; ⁴Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57;
⁵Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Головная боль, нередко имеющаяся у пациентов с эпилепсией, может как отмечаться вне эпилептических приступов, так и иметь с ними временную связь — возникать непосредственно перед, во время или после приступа. Клинические разновидности головной боли при эпилепсии рассматриваются в Международной классификации головной боли, но не в классификации эпилептических приступов и типов эпилепсии. Между тем наличие сопутствующей головной боли и ее клинический фенотип должны быть приняты во внимание при выборе лечебной тактики у больных эпилепсией.

В статье содержатся данные о распространенности разных видов головной боли у пациентов с эпилепсией и современная классификация цефалгий в зависимости от временной связи с приступом эпилепсии. Приводятся диагностические критерии четырех клинических разновидностей цефалгий: интериктальных, преиктальных, иктальных и постиктальных. Более подробно рассматривается коморбидная связь эпилепсии и мигрени, в том числе патофизиологические механизмы, лежащие в основе сочетания этих пароксизмальных состояний.

Ключевые слова: головная боль; эпилепсия; мигрень; головная боль напряжения; коморбидность.

Контакты: Вера Валентиновна Осипова; osipova_v@mail.ru

Для ссылки: Осипова ВВ, Артеменко АР, Шмидт ДА, Антипенко ЕА. Головная боль и эпилепсия: распространенность и клинические разновидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):75–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-75-82

Headache and epilepsy: prevalence and clinical variants

Osipova V.V.^{1,2}, Artemenko A.R.^{3,4}, Shmidt D.A.³, Antipenko E.A.⁴

¹LLC University Headache Clinic, Moscow; ²Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴LLC Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow; ⁵Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod
¹2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia; ²43, Donskaya St., Moscow 115419, Russia;
³2, Malaya Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia; ⁴57, Profsoyuznaya St., Moscow 117420, Russia;
⁵10/1, Minina i Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia

Headache, which is often present in patients with epilepsy, can occur outside of epileptic seizures as well as have a temporary connection with them — occur immediately before, during or after an attack. Clinical types of headache in epilepsy are considered in the International Classification of Headache, but not in the classification of epileptic seizures and types of epilepsy. Meanwhile, the presence of concomitant headache and its clinical phenotype should be taken into account when choosing treatment tactics in patients with epilepsy.

The article presents data on the prevalence of different types of headache in patients with epilepsy and a modern classification of cephalgia depending on the temporal relationship with an epileptic attack. Diagnostic criteria for four clinical variants of cephalgia are given: interictal, preictal, ictal and postictal. The comorbid relationship between epilepsy and migraine is considered in more detail, including the pathophysiological mechanisms underlying the combination of these paroxysmal conditions.

Keywords: headache; epilepsy; migraine; tension-type headache; comorbidity.

Contact: Vera Valentinovna Osipova; osipova_v@mail.ru

For reference: Osipova VV, Artemenko AR, Shmidt DA, Antipenko EA. Headache and epilepsy: prevalence and clinical variants. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):75–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-75-82

Гипотеза о взаимосвязи эпилепсии и головной боли (мигрени, в частности) была впервые высказана британским неврологом В. Говерсом в 1907 г. [1]. В 50-х годах XX в. были опубликованы единичные наблюдения о цефалгических синдромах, сопутствующих эпилепсии [2, 3]. В 1960 г. В. Леннокс и М. Леннокс впервые описали случай «мигралепсии» у пациентки с офтальмической мигренью (в настоящее время используется термин «мигрень с аурой»), у которой после зрительной ауры возникала типичная мигренозная головная боль (ГБ), а затем эпилептический приступ с характерными проявлениями [4]. Понятие мигралепсии широко использовалось в литературе вплоть до начала XXI в. После активной дискуссии в литературе термин «мигралепсия» был подвергнут критике, как не отражающий истинные патофизиологические механизмы ГБ, возникающей в связи с эпилептическим приступом, и его дальнейшее использование было сочтено некорректным [5–8].

Важным в характеристике цефалгий у пациентов с эпилепсией является временной параметр – связь эпизода ГБ и эпилептического приступа [9]. В зависимости от этого параметра выделяют *интериктальную* ГБ, не связанную с эпилептическим приступом, и *перииктальную*, развивающуюся в близкой временной связи с ним [10, 11]. Последняя, в свою очередь, подразделяют на *преиктальную* (возникает за незначительное время до эпилептического приступа), *иктальную* (совпадает с его началом) и *постиктальную* (возникает после него) [12–19].

Исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что цефалгии у страдающих эпилепсией пациентов могут иметь любой характер, но чаще соответствуют диагностическим критериям мигрени [20, 21]. Итальянское исследование, направленное на изучение видов цефалгий при эпилепсии, включало 388 пациентов в возрасте от 17 до 74 лет (средний возраст – 41,2 года; 54% – женщины) с жалобами на повторяющиеся эпизоды ГБ и подтвержденным диагнозом эпилепсии [22]. Преобладали пациенты с фокальной эпилепсией (72,2%), у 26,0% выявлена генерализованная форма, у 1,8% эпизодом не был классифицирован. Монотерапию и политерапию противоэпилептическими препаратами (ПЭП) получали 47,7 и 48,4% пациентов соответственно; 3,9% больных не получали противоэпилептическую терапию. Частота возникновения эпилепсии в течение жизни (life time occurence) в этом исследовании составила 54%. Около половины пациентов (48,4%) с сочетанием эпилепсии и ГБ имели интериктальную ГБ, не имеющую временной связи с эпилептическим приступом, 23,7% – перииктальную (из них у 5,4% имелась исключительно перииктальная ГБ, а у 18% – также интериктальные цефалгии). У 19% пациентов не было жалоб на ГБ в течение последних 3 мес. Таким образом, авторы пришли к выводу, что в популяции пациентов с эпилепсией чаще встречается ГБ, не связанная с эпилептическим приступом.

Анализ цефалгий, не связанных с эпилептическим приступом, показал, что у 26,3% пациентов ГБ отвечала критериям мигрени (в том числе у 1,5% – мигрени с аурой и у 4% – возможной мигрени), у 19% – критериям головной боли напряжения (ГБН), у 0,5% – кластерной ГБ, у 0,03% – первичной колющей ГБ и 2,3% имели ГБ, которая не отвечала диагностическим критериям ни одной из форм, приведенных в Международной классификации цефалгий [20]. Авторы также подчеркивают, что пациенты, имеющие

интериктальные приступы мигрени или ГБН, более склонны к развитию иктальной ГБ, причем цефалгии, развивающиеся у этих пациентов в связи с эпилептическим приступом, как правило, имеют черты мигрени или ГБН.

В другом крупном исследовании взаимосвязи первичных цефалгий и эпилепсии было обследовано 1167 пациентов с эпилепсией в возрасте от 18 лет до 81 года (большинство имели фокальную форму эпилепсии). Жалобы на интериктальные цефалгии отмечались у 28,8% пациентов. Наиболее частым видом ГБ была мигрень (68,8%), причем превалировала мигрень без ауры; ГБН отмечалась у 27,9% пациентов [23].

В единичных работах получены другие данные о представленности форм цефалгий. В литовском исследовании, включавшем 280 пациентов с эпилепсией (средний возраст – 37,8 года, длительность заболевания эпилепсией – 13,2 года) какая-либо ГБ отмечалась у 83,2% пациентов, причем у большинства (77,9%) были интериктальные цефалгии. Из них у 39% выявлена ГБН, у 31,7% – мигрень, у 7,8% – лекарственно-индуцированная ГБ (исходная форма ГБ не указана) и у 16% – ГБ, возможно связанная с травмой головы [24]. Таким образом, в этом исследовании у пациентов с эпилепсией преобладала не мигрень, а ГБН.

В литературе неоднократно выдвигалась гипотеза, что сочетание у пациента повторяющихся эпизодов ГБ и эпилептических приступов может указывать на наличие общей этиологической причины, объясняющей оба пароксизмальных состояния [25–27]. Ниже приведены заболевания, при которых могут наблюдаться ГБ и эпилептические пароксизмы [28]. В этих случаях чаще всего отмечается интериктальная ГБ, когда приступы ГБ и эпилепсии не связаны во времени.

**Заболевания, которые могут проявляться
ГБ и приступами эпилепсии [28]**

Болезнь Александра	Посттравматические синдромы
Нейрокожные синдромы	MELAS* синдром
Синдром Штурге–Вебера	Идиопатическая детская затылочная эпилепсия (вариант Гасто)
Комплекс туберозного склероза	Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия
Сосудистые мальформации (артериовенозная мальформация, каверномы)	Идиопатическая эпилепсия с центротемпоральными спайками
Инфекция	Семейная гемиплегическая мигрень
Энцефалиты	Эпизодическая атаксия 2-го типа
Абцесс мозга	
Постменингитные синдромы	
Гидроцефалия	
Опухоли мозга	
Травма головы	

*MELAS (от англ. Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) – митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды.

Несмотря на противоречивость эпидемиологических данных, основной интерес исследователей взаимосвязи цефалгий и эпилепсии привлекает именно мигрень, которой

посвящено большинство исследований в этой области. Идея о коморбидности мигрени и эпилепсии, высказанная еще в начале XX в., получила значительное развитие, в том числе в рамках теории «пароксизмального мозга» [1, 29–34].

Хорошо известно, что мигрень и эпилепсия, будучи широко распространенными пароксизмальными состояниями, имеют много общих черт, как клинических, так и патогенетических [35]. Для клинической картины обоих заболеваний характерны повторяющиеся приступы с типичными симптомами, наличие ауры, характерные триггеры, например зрительные стимулы, алкоголь, нарушение цикла сон–бодрствование, напряженные физические упражнения, менструация [35–39]. Среди общих патофизиологических факторов можно назвать дисбаланс возбуждающих и тормозных мозговых медиаторов, приводящий к гипервозбудимости мозговых структур, и участие механизмов каналопатии [40–44]. При эпилепсии, как и при мигрени, патофизиологические изменения касаются глутаматергической [40], серотонинергической и дофаминергической систем мозга [41], а также натриевых, калиевых и хлорных ионных каналов [42]. Нарушение баланса также может быть обусловлено аномалиями ГАМК-трансмиссии [43, 44].

Кроме того, при обоих заболеваниях обсуждается роль центральной сенситизации, приводящей к прогрессивному нарастанию частоты как приступов мигрени, так и эпилептических пароксизмов, вплоть до формирования хронического течения заболевания и последующего развития лекарственной устойчивости с чрезмерным использованием медикаментов [45, 46].

Важная роль в патофизиологии обоих заболеваний отводится повышенной возбудимости корковых нейронов [47]. Считается, что при мигрени изменение возбудимости затылочной коры может приводить к снижению порога развития корковой распространяющейся депрессии (КРД) [48]. Такое измененное состояние возбудимости фиксируется и при мигрени с аурой, и при мигрени без ауры [49, 50]. Предполагаемые механизмы развития гипервозбудимости включают нарушение митохондриального метаболизма, нарушение активности ионных каналов и снижение уровня магния [51, 52]. При эпилепсии повышенная возбудимость преобразуется в гиперсинхронную активность, а при мигрени – приводит к КРД [7, 53–55]. Находит свое подтверждение и гипотеза о том, что дисбаланс между тормозными и возбуждающими процессами в церебральных нейронах играет ключевую роль в возникновении и эпилептических, и мигренозных приступов [56, 57].

Кроме того, предполагают, что генетические и средовые факторы могут снижать порог корковой возбудимости, создавая тем самым предпосылки как для эпилептического приступа, так и для приступа мигрени [25, 26]. Например, изменения в генах, кодирующих ионные каналы *CACNA1A*, *ATP1A2* и *SCN1A*, – общие для семейной гемиплегической мигрени, генерализованной эпилепсии и некоторых вариантов фокальной эпилепсии [58]. С другой стороны, развивающаяся в начале приступа мигрени КРД и эпилептический очаг могут «индуцировать» друг друга. Наконец, для профилактики обоих состояний широко и успешно применяют ПЭП (вальпроат, топирамат, габапентин, леветирацетам), которые, понижая возбудимость мозговых структур, способны снижать и частоту эпилептических пароксизмов, и частоту

приступов мигрени [59]. Так, некоторые антиконвульсанты включены в международные и российские клинические рекомендации по профилактическому лечению мигрени (раздел «Профилактическая терапия»): топирамат – в качестве средства первого выбора (*уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – 1*), вальпроевая кислота – в качестве средства второго выбора (*уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – 2*) [60, 61].

Вызывают интерес данные, полученные в исследованиях, посвященных изучению частоты мигрени в популяции больных эпилепсией, и в «противоположных» исследованиях – частоты эпилепсии у пациентов с мигренью. По результатам нескольких работ, частота мигрени среди взрослых пациентов с эпилепсией составила 9–30% (что в целом соответствовало частоте мигрени в общей популяции) [35], а среди детей и подростков была выше – от 25 до 44,6% [62, 63]. Также показано, что риск мигрени у пациентов с эпилепсией в 2 раза выше, чем у их родственников, не страдающих эпилепсией [64].

В то же время при изучении частоты эпилепсии в популяции пациентов с мигренью аналогичная закономерность выявлена не была. Так, при исследовании 500 человек с различными формами цефалгий частота эпилепсии среди пациентов с мигренью была меньше, чем в общей популяции (<1%), и меньше, чем у больных с ГБН (1,6 и 2% соответственно) [65]. Лишь в одном исследовании частота эпилепсии у пациентов с мигренью оказалась выше, чем в общей популяции (5,9% против 0,5%) [66].

Следовательно, можно прийти к выводу, что у пациентов с эпилепсией мигрень встречается чаще, чем в общей популяции, но не наоборот [65, 67]. Для объяснения такой «однонаправленности» коморбидной связи мигрени и эпилепсии было предложено следующее патофизиологическое объяснение: несмотря на то что КРД и эпилептический очаг могут «индуцировать» друг друга, порог возбуждения, необходимый для активации КРД, ниже порога, необходимого для генерации эпилептических проявлений. Следовательно, ГБ во время эпилептического приступа возникает легче, чем эпилептический приступ во время фазы мигренозной ГБ [25, 26].

Находит ли подтверждение взаимосвязь ГБ и эпилепсии в современных классификациях? Любопытно, но эта связь отражена только в Международной классификации головной боли (МКГБ-3, последняя версия, разработанная Международным обществом головной боли в 2018 г.) [20]. В классификации эпилепсии, разработанной Международной противоэпилептической лигой в 2017 г., сочетание эпилепсии и ГБ не упоминается [68].

В МКГБ-3 взаимосвязь эпилепсии и ГБ рассматривается в двух разделах: 1.4. Осложнения мигрени и 7.6. Головная боль, связанная с эпилептическим приступом.

1.4. Осложнения мигрени [20]

- 1.4.1. Мигренозный статус
- 1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта
- 1.4.3. Мигренозный инфаркт
- 1.4.4. Эпилептический приступ, вызванный мигренозной аурой

Как видно, одним из видов осложнений мигрени является *эпилептический приступ, вызванный мигренозной аурой*, когда у пациента во время приступа мигрени с аурой или в течение 1 ч после него возникает эпилептический припадок. Именно эта клиническая разновидность именовалась ранее «мигралепсия». Ниже представлены диагностические критерии.

Диагностические критерии эпилептического приступа, вызванного мигренозной аурой [20]

- A. Приступ, отвечающий диагностическим критериям одного из типов эпилептических приступов и критерию B
- B. Эпилептический приступ развивается во время приступа мигрени с аурой или в течение 1 ч после его завершения
- C. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3

По данным итальянского исследования [5], у большинства пациентов приступ эпилепсии развивался в течение 1 ч после начала приступа мигрени. Большинство описанных случаев представляли собой эпилептические приступы, «берущие начало» в затылочных отделах коры головного мозга, что было подтверждено электроэнцефалографией (ЭЭГ). Важной характеристикой являлось отсутствие эпилептических феноменов на ЭЭГ до развития эпилептического приступа, что свидетельствовало о вторичности эпилептических проявлений по отношению к приступу мигрени. В этом же исследовании описаны случаи развития эпилептических приступов у пациентов с мигренью без ауры, когда приступ развивался вскоре после начала типичной мигренозной ГБ без предшествующей стадии ауры.

Представляет интерес дифференциальная диагностика ауры, обсуждаемая в этом исследовании. Авторы констатируют, что диагноз *эпилептического приступа, вызванного мигренозной аурой*, является правомочным в том случае, если зрительная аура имеет мигренозную, а не эпилептическую природу. Мигренозное происхождение ауры подтверждается отсутствием типичных эпилептических феноменов на ЭЭГ во время ауры и в последующей фазе ГБ. Для эпилептической ауры и возможной последующей ГБ, имеющей не мигренозное, а эпилептическое происхождение, характерны другие проявления: наличие эпилептических феноменов на ЭЭГ (в частности, спайк-волн) уже в начале зрительной ауры и сохранение их во время фазы ГБ, присоединение других типичных для эпилептического приступа клинических проявлений и, наконец, прекращение ГБ сразу после завершения эпилептического приступа и нормализации показателей биоэлектрической активности на ЭЭГ. Аналогичные находки на ЭЭГ обнаружены и в других исследованиях [69–71].

Головная боль, связанная с эпилептическим приступом, в МКГБ-3 (раздел 7.6) описывается как цефалгия, возникающая во время и/или после эпилептического приступа и самостоятельно проходящая в течение нескольких часов или суток (до 3 сут) после завершения эпилептического приступа. Диагностические критерии представлены ниже. ЭЭГ-признаки, характерные для ГБ, связанной с эпилептическим приступом, приведены выше.

Диагностические критерии ГБ, связанной с эпилептическим приступом [20]

- A. Любая ГБ, отвечающая критерию C
- B. Пациент недавно перенес или находится в эпилептическом приступе
- C. Взаимосвязь подтверждается обоими признаками:
 - 1) ГБ развилась одновременно или вскоре после начала эпилептического приступа
 - 2) ГБ прекратилась спонтанно после завершения эпилептического приступа
- D. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3

ГБ, связанная с эпилептическим приступом, подразделяется на иктальную (код 7.6.1 МКГБ-3) и постиктальную, возникающую после эпилептического приступа (код 7.6.2 МКГБ-3); обе разновидности хорошо описаны в литературе [13, 14, 16, 20]. *Иктальная ГБ* возникает во время эпилептического приступа на стороне эпилептического разряда и стихает сразу или вскоре после окончания приступа. Диагноз подтверждается совпадением во времени ГБ и ЭЭГ-признаков эпилептического разряда. Иктальная эпилептическая ГБ может быть изолированным проявлением («истинная иктальная ГБ») или сопровождаться другими эпилептическими проявлениями (двигательными, чувствительными, вегетативными). В этом случае необходима дифференциальная диагностика с другими формами ГБ. Описана редкая разновидность — *hemiplegia epileptica*, когда сторона ГБ и сторона эпилептического разряда совпадают [72].

Постиктальная ГБ возникает в течение 3 ч после эпилептического приступа и прекращается спонтанно в течение 72 ч после его окончания [20]. По данным ряда исследований, постиктальная ГБ может сопровождаться мигренозными симптомами (тошнота, рвота) и в целом напоминать мигрень, «отвечая» на суматриптан. Выдвинуто предположение, что патофизиологической основой такой мигреноподобной боли является эпилептический разряд в затылочной коре, который вызывает активацию тригеминоvascularных и стволовых болевых структур, тем самым запуская приступ мигрени [15, 73].

В корейском исследовании [74] изучали характер и представленность цефалгий, возникающих «вокруг» эпилептического приступа (пре-, пост- и собственно иктальной ГБ). Реже всего обнаруживалась собственно иктальная ГБ (у 1,5% пациентов), несколько чаще — преиктальная (у 4,4%), наконец, самой частой была постиктальная ГБ (у 24,5%). Хотя в других исследованиях данные несколько отличались, результаты всех работ подтвердили самую высокую частоту постиктальной ГБ (от 24 до 70%) [54, 70, 72, 74].

В исследовании HELP было показано, что риск развития ГБ, в первую очередь мигрени, увеличивался с длительностью течения эпилепсии [75]. К сожалению, в этой работе недостаточно изучена зависимость фенотипа ГБ от локализации эпилептического очага, однако авторы выдвинули предположение, что больший риск развития ГБ/мигрени может отмечаться у пациентов с затылочным расположением очага, что находится в соответствии с теорией коморбидной связи эпилепсии и мигрени (в частности, с механизмом КРД, которая рассматривалась выше).

Гораздо меньше изучена взаимосвязь эпилепсии и других цефалгий [76]. Вторая по частоте форма ГБ у пациентов с эпилепсией, как по данным клинических наблюдений, так и по данным единичных эпидемиологических исследований, – ГБН, причем при эпилепсии ГБН встречается существенно реже, чем в общей популяции (19 и 70% соответственно) [11, 21–23]. В литературе гипотеза о коморбидности ГБН и эпилепсии не высказывается, общность патофизиологических механизмов не выявлена и маловероятна. В то же время некоторые авторы полагают, что ГБН – довольно частая проблема, беспокоящая пациентов с эпилепсией в межприступном периоде, – может быть отражением эмоционального стресса, обусловленного таким серьезным хроническим заболеванием, как эпилепсия, сопутствующими психическими нарушениями и, возможно, стигматизацией этих пациентов [77, 78]. Показано, что более 50% пациентов с эпилепсией подвержены самостигматизации [77]. Даже при развитии ремиссии продолжают испытывать стигматизацию 21% пациентов с эпилепсией, что установлено наблюдением в течение двух лет [78]. Возникающее у пациентов с эпилепсией чувство стыда и незащищенности приводит к дистанцированию от окружающих [79, 80]. Установлена связь между воспринимаемой пациентами стигмой и развитием депрессии [81, 82], тревоги [83, 84], невротизации личности [78], снижения самооценки [85, 86], а также большей длительностью эпилепсии [81]. Возможно, что психологические и социальные аспекты заболевания более значимо, чем клинические показатели, влияют на качество жизни пациентов с эпилепсией [83]. Кроме того, развитию ГБН также может способствовать такое частое коморбидное эпилепсии состояние, как депрессия [87].

В то же время коморбидные психические нарушения и качество жизни, связанное с сопутствующей ГБ у пациентов с эпилепсией, до сих пор не были предметом целенаправленного изучения. Недостаточно изученной остается и проблема побочных эффектов ПЭП, которые долгие годы или пожизненно принимают многие пациенты с эпилепсией.

Заключение. Таким образом, ГБ, нередко имеющаяся у пациентов с эпилепсией, может как отмечаться вне эпилептических приступов, так и иметь с ними временную связь – возникать непосредственно перед, во время или после эпилептического приступа. Клинические разновидности ГБ при эпилепсии рассматриваются в МКГБ, но не в классификации эпилептических приступов и типов эпилепсии. Наибольшее распространение имеют интериктальные ГБ, возникающие вне приступа эпилепсии.

По данным большинства исследований, у пациентов с эпилепсией чаще всего встречаются мигрень и мигреноподобные цефалгии, на втором месте – ГБН. Коморбидная связь и общность патофизиологических механизмов мигрени и эпилепсии хорошо изучена и считается доказанной. Мигреноподобные цефалгии могут предшествовать приступу эпилепсии и, возможно, запускать его. Менее изученные формы ГБ, в первую очередь ГБН, встречаются при эпилепсии чаще, чем принято думать, и в значительной степени нарушают качество жизни пациентов. Предполагают, что ГБН может возникать на фоне эмоционального стресса, обусловленного таким серьезным хроническим заболеванием, как эпилепсия, а также сопутствующими психическими нарушениями и, возможно, стигматизацией этих пациентов. Наличие сопутствующей ГБ и ее клинический фенотип должны быть приняты во внимание при выборе лечебной тактики у больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goweras WR. The Border-land of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms and their Treatment. London: P. Blakiston's son and Co.; 1907. 150 p.
- Heyck H, Hess R. Vasomotorische Kopfschmerzen als Symptom larvirter Epilepsien [Vasomotoric headaches as symptom of masked epilepsy]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955 Jun 11;85(24):573-5 (In Germ.).
- Nymgard K. Epileptic headache. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1956;108(Suppl.):291-304. doi: 10.1111/j.1600-0447.1956.tb01693.x
- Lennox WG, Lennox MA. Epilepsy and related disorders. Boston: Little, Brown & Co.; 1905.
- Sances G, Guaschino E, Perucca P, et al. Migralepsy: a call for a revision of the definition. *Epilepsia.* 2009 Nov;50(11):2487-96. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02265.x. Epub 2009 Aug 19.
- Verrotti A, Coppola G, Di Fonzo A, et al. Should "migralepsy" be considered an obsolete concept? A multicenter retrospective clinical/EEG study and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2011 May;21(1):52-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.03.004. Epub 2011 Apr 15.
- Verrotti A, Striano P, Belcastro V, et al. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure.* 2011 May;20(4):271-5. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.012. Epub 2011 Mar 22.
- Belcastro V, Striano P, Parisi P. Is It Migralepsy? Still Don't Know. *Headache.* 2015 Nov-Dec;55(10):1446-7. doi: 10.1111/head.12696. Epub 2015 Oct 7.
- Gameleira FT, Ataide L Jr, Raposo MC. Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure.* 2013 Oct;22(8):622-6. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.016. Epub 2013 May 20.
- Cianchetti C, Ledda MG, Pruna D. Headache, migraine and epileptic seizures. A comment on the types of association and on terminology. *Cephalalgia.* 2012 Dec;32(16):1225-6. doi: 10.1177/0333102412462288. Epub 2012 Oct 11.
- Ito M, Schachter SC. Frequency and characteristics of interictal headaches in patients with epilepsy. *J Epilepsy.* 1996;9:83-6. doi: 10.1016/0896-6974(96)00004-7
- Калинин ВА, Повереннова ИЕ, Якунина АВ, Мякина АЭ. Мигрень и эпилепсия: коморбидность и проблемы диагностики (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(1):154-8. [Kalinin VA, Poverennova IE, Yakunina AV, Myakinina AE. Migraine and epilepsy: comorbidity and problems in diagnostics (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2019;15(1):154-8 (In Russ.)].
- Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, et al. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1979-81. doi: 10.1212/01.wnl.0000188820.17776.cd
- Музалевская ДС, Коротков АГ, Колоколов ОВ. Мигрень и пери-иктальные головные боли у больных эпилепсией (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(2):278-81.

- [Muzalevskaia DS, Korotkov AG, Kolokolov OV. Migraine and peri-ictal headache in patients with epilepsy (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(2):278-81 (In Russ.)].
15. Ekstein D, Schachter SC. Postictal headache. *Epilepsy Behav*. 2010 Oct;19(2):151-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.06.023. Epub 2010 Sep 9.
16. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al. Migraine, hemiparesis, epileptic, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*. 2011 Jun;12(3):289-94. doi: 10.1007/s10194-011-0318-4. Epub 2011 Mar 1.
17. Yankovski AE, Andermann F. Migraine. In: Reuber M, Schachter SC, editors. *Borderland of epilepsy revisited*. New York: Oxford University Press; 2012. P. 89-104.
18. Parisi P, Striano P, Verrotti A, et al. What have we learned about ictal epileptic headache? A review of well-documented cases. *Seizure*. 2013 May;22(4):253-8. doi: 10.1016/j.seizure.2013.01.013. Epub 2013 Feb 18.
19. Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. *Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты*. Москва: ООО «Буки-Веди»; 2016. 532 с. [Gusev EI, Gekht AB. *Bolezni mozga – meditsinskiye i sotsial'nyye aspekty* [Diseases of the brain – medical and social aspects]. Moscow: Buki-Vedi LLC; 2016. 532 p. (In Russ.)].
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
21. Kwan P, Man CB, Leung H, et al. Headache in patients with epilepsy: a prospective incidence study. *Epilepsia*. 2008 Jun;49(6):1099-102. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01574.x. Epub 2008 Mar 21.
22. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J Headache Pain*. 2015;16:556. doi: 10.1186/s10194-015-0556-y. Epub 2015 Aug 6.
23. Tonini MC, Giordano L, Atzeni L, et al; EPICEF Group. Primary headache and epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2012 Mar;23(3):342-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.017. Epub 2012 Feb 28.
24. Mameniski R, Karmonaite I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. *Seizure*. 2016 Oct;41:120-6. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.018. Epub 2016 Aug 5.
25. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure*. 2013 Nov;22(9):679-85. doi: 10.1016/j.seizure.2013.05.017. Epub 2013 Jul 3.
26. Winawer MR, Connors R; EPGP Investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Feb;54(2):288-95. doi: 10.1111/epi.12072. Epub 2013 Jan 7.
27. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*. 2015 Mar;55(3):359-80. doi: 10.1111/head.12536. Epub 2015 Mar 7.
28. Caminero A, Manso-Calderon R. Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology. *Neurologia*. 2014 Oct;29(8):453-63. doi: 10.1016/j.nrl.2011.10.016. Epub 2012 Jan 2.
29. Карлов ВА. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1990. 337 с. [Karlova VA. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow: Miditsina; 1990. 337 p. (In Russ.)].
30. Воробьева ОВ, Вейн АМ. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний («Пароксизмальный мозг»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;(12):8-12. [Vorob'eva OV, Vein AM. Universal cerebral mechanisms in the pathogenesis of paroxysmal conditions ("Paroxysmal brain"). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1999;(12):8-12 (In Russ.)].
31. Карлов ВА. Пароксизмальный мозг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(3):4-9. [Karlova VA. The paroxysmal brain. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3):4-9 (In Russ.)].
32. Яхно НН, редактор. *Боль (практическое руководство для врачей)*. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. [Yakhno NN, editor. *Bol' (prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachey)* [Pain (a practical guide for physicians)]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. (In Russ.)].
33. Гехт АБ. Эпидемиология и течение эпилепсии. В сб.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. *Эпилептология в медицине XXI века*. Москва: Светлица; 2009. С. 45-57. [Gekht AB. Epidemiology and course of epilepsy. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Epileptologiya v meditsine XXI veka* [Epileptology in medicine of the XXI century]. Moscow: Svetlitsa; 2009. P. 45-57 (In Russ.)].
34. Лебедева АВ, Бурд СГ, Власов ПН и др. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(3):286-304. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099 [Lebedeva AV, Burd SG, Vlasov PN, et al. Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors. *Epilepsiya i parok-sizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(3):286-304. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099 (In Russ.)].
35. Mantegazza M, Cestele S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: Similarities and differences. *Neurosci Lett*. 2018 Feb 22;667:92-102. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.025. Epub 2017 Nov 10.
36. Осипова ВВ, Вознесенская ТГ. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(3):64-73. [Osipova VV, Voznesenskaya TG. Migraine comorbidity: a review of the literature and approaches to the study. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(3):64-73 (In Russ.)].
37. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4 Suppl 2:S13-24. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.07.003
38. Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure*. 2009 Jun;18(5):309-12. doi: 10.1016/j.seizure.2009.01.010. Epub 2009 Feb 15.
39. Артеменко АР, Куренков АЛ, Беломестова КВ. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):91-6. [Artemenko AR, Kurenkov AL, Belomestova KV. Classification, diagnosis and treatment of chronic migraine: review of new data. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(11):91-6 (In Russ.)].
40. Jen JC, Wan J, Palos TP, et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):529-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000172638.58172.5a
41. Chen SC. Epilepsy and migraine: The dopamine hypotheses. *Med Hypotheses*. 2006;66(3):466-72. doi: 10.1016/j.mehy.2005.09.045. Epub 2005 Nov 18.
42. Pietrobon D. Biological science of headache channels. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:73-83. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97005-X
43. Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:599-625. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.010302.081210
44. Ben-Ari Y, Holmes GL. The multiple facets of gamma-aminobutyric acid dysfunction in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):141-5. doi: 10.1097/01.wco.0000162855.75391.6a
45. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurosci*. 2017 May;38(Suppl 1):73-6. doi: 10.1007/s10072-017-2902-0
46. Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):791-800. doi: 10.1016/j.neurol.2021.06.004. Epub 2021 Jul 31.

47. Garg D, Tripathi M. Borderlands of Migraine and Epilepsy. *Neurol India*. 2021 Mar–Apr;69(Suppl):S91–S97. doi: 10.4103/0028-3886.315994
48. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin*. 1990 Nov;8(4):817–28.
49. Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia*. 2003 May;23(4):258–63. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00471.x
50. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, et al. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):582–7. doi: 10.1002/ana.1293
51. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2005 Apr;45 Suppl 1:S25–32. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.4501008.x
52. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1493–5. doi: 10.1212/wnl.33.11.1493
53. Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. “Migraine”: a call for revision of the definition. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):932–3. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02407.x
54. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1065–96. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1065
55. Berger M, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A. Spreading depression enhances human neocortical excitability *in vitro*. *Cephalalgia*. 2008 May;28(5):558–62. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01556.x
56. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy – part 1. *J Clin Neurosci*. 2009 Mar;16(3):355–65. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.026. Epub 2009 Jan 4.
57. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Feb;16(1):93–100. doi: 10.1007/s11916-011-0231-1
58. Gotra P, Bhardwaj N, Ludhiadch A, et al. Epilepsy and Migraine Shared Genetic and Molecular Mechanisms: Focus on Therapeutic Strategies. *Mol Neurobiol*. 2021 Aug;58(8):3874–83. doi: 10.1007/s12035-021-02386-x. Epub 2021 Apr 15.
59. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Aug;14(4):276–83. doi: 10.1007/s11916-010-0121-y
60. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968–81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
61. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4–36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines “Migraine”. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4–36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
62. Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology*. 2012 Jul 31;79(5):468–73. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182617113. Epub 2012 Jun 27.
63. Al-Gethami H, Alrifai MT, AlRumayyan A, et al. The comorbidity of headaches in pediatric epilepsy patients: How common and what types? *Neurosciences (Riyadh)*. 2019 Oct;24(4):284–9. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190043
64. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994 Nov;44(11):2105–10. doi: 10.1212/wnl.44.11.2105
65. Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002 Jul–Aug;42(7):649–55. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02154.x
66. Andermann F. Clinical features of migraine epilepsy syndromes. In: Andermann F, Lugaesi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. P. 200–45.
67. Velioglu SK, Ozmenoglu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*. 1999 Nov;19(9):797–801; discussion 766. doi: 10.1046/j.1468-2982.1999.1909797.x
68. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
69. Grossmann RM, Abramovich I, Lefèvre AB. Epileptic headache: study of a case with electroencephalographic registration during a crisis. *Arq Neuropsiquiatr*. 1971 Jun;29(2):198–206. doi: 10.1590/s0004-282x1971000200008
70. Perucca P, Terzaghi M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: clinical, electrophysiology, and imaging characteristics. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):373–4. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1612
71. Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, et al. Ictal epileptic headache mimicking status migrainosus: EEG and DWI-MRI findings. *Headache*. 2011 Jan;51(1):160–2. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01709.x
72. Isler HR, Wieser HG, Egli M. Hemispheric synchronous ipsilateral ictal headache with migraine features. In: Andermann F, Lugaesi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. P. 246–63.
73. Kim DW, Lee SK. Headache and Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2017 Jun 30;7(1):7–15. doi: 10.14581/jer.17002
74. Kim DW, Sunwoo JS, Lee SK. Headache as an Aura of Epilepsy: Video-EEG Monitoring Study. *Headache*. 2016 Apr;56(4):762–8. doi: 10.1111/head.12754. Epub 2016 Feb 19.
75. HELP Study Group. Multi-center study on migraine and seizure-related headache in patients with epilepsy. *Yonsei Med J*. 2010 Mar;51(2):219–24. doi: 10.3349/ymj.2010.51.2.219. Epub 2010 Feb 12.
76. Leniger T, Isbruch K, von den Driesch S, et al. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Sep;42(9):1176–9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.37500.x
77. Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*. 2000 Jan;41(1):98–104. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01512.x
78. Lee SA, Yoo HJ, Lee BI; Korean QoL in Epilepsy Study Group. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure*. 2005 Apr;14(3):157–63. doi: 10.1016/j.seizure.2005.01.001
79. Li LM, Sander JW. National demonstration project on epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Mar;61(1):153–6. Epub 2003 Apr 16.
80. Leaffer EB, Hesdorffer DC, Begley C. Psychosocial and sociodemographic associates of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Aug;37:104–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.06.006. Epub 2014 Jul 8.
81. Viteva E. Stigmatization of patients with epilepsy: a review of the current problem and assessment of the perceived stigma in Bulgarian patients. *Epilepsy Behav*. 2012 Oct;25(2):239–43. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.07.018. Epub 2012 Oct 1.
82. Choi EJ, Lee SA, Jo KD, et al. Factors contributing to concerns of persons living with epilepsy. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):14–7. doi: 10.1016/j.seizure.2010.09.010. Epub 2010 Oct 12.
83. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2133–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x. Epub 2011 Sep 28.
84. Rafael F, Houinato D, Nubukpo P, et al. Sociocultural and psychological features of perceived stigma reported by people with epilepsy in Benin. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1061–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02511.x. Epub 2010 Feb 3.

85. MacLeod JS, Austin JK. Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2003 Apr;4(2):112-7. doi: 10.1016/s1525-5050(03)00007-6

86. Smith M. Psychosocial comorbidity in epilepsy. *Adv Neurol.* 2006;97:333-7.

87. Ридер ФК, Даниленко ОА, Гришкина МН и др. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro20161169219-24

[Rider FK, Danilenko OA, Grishkina MN, et al. Depression and epilepsy: comorbidities, pathogenesis, principles of therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(9-2):19-24. doi: 10.17116/jnevro20161169219-24 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.11.2022/05.02.2023/07.02.2023

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.

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

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

Шмидт Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-6878-4938>

Антипенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией

Боголепова А.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является одной из значимых причин развития депрессии у лиц пожилого возраста. Показаны тесные ассоциации риска развития депрессии с гиперинтенсивностью белого вещества, наличием лакунарных инфарктов и другими маркерами сосудистого поражения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различные сосудистые механизмы, в частности поражение мелких сосудов головного мозга, генерализованная микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, метаболические факторы риска, являются факторами риска развития депрессии. Среди патогенетических механизмов выделяют церебральную гипоперфузию и иммунную дисрегуляцию. Депрессия также является частым осложнением коронавирусной инфекции, возникающим как в остром, так и в постковидном периоде. В патогенезе развития постковидных депрессивных нарушений играют те же механизмы, что и при сосудистой депрессии.

Учитывая сложность механизмов развития депрессивных нарушений у больных с ЦМА, наличие выраженной коморбидной сосудистой патологии, предпочтение при выборе препарата должно отдаваться антидепрессантам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан).

Ключевые слова: аффективные нарушения; депрессия; микроангиопатия; агомелатин; вальдоксан.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН. Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):83–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90

Depression in patients with cerebral microangiopathy

Bogolepova A.N.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

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

Cerebral microangiopathy (CMA) is one of the significant causes of depression in the elderly. Close associations of the risk of developing depression with white matter hyperintensity, the presence of lacunar infarcts, and other markers of vascular disease are shown. The available data suggest that various vascular mechanisms, in particular, involvement of small vessels of the brain, generalized microvascular and endothelial dysfunction, metabolic risk factors, – are risk factors for the development of depression. Pathogenetic mechanisms include cerebral hypoperfusion and immune dysregulation. Depression is also a common complication of coronavirus infection, occurring both in the acute and post-COVID periods. The same mechanisms as in vascular depression are involved in the pathogenesis of the development of post-COVID depressive disorders.

Given the complexity of the mechanisms of development of depressive disorders in patients with CMA, the presence of severe comorbid vascular pathology, antidepressants with an optimal ratio of efficacy and safety should be preferred. Agomelatine (Valdoxan) is one of such drugs.

Keywords: affective disorders; depression; microangiopathy; agomelatine; Valdoxan.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN. Depression in patients with cerebral microangiopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):83–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-83-90

Проблема депрессии в клинической медицине остается крайне актуальной на протяжении долгого времени. Несмотря на улучшение методов диагностики и лечения депрессии, ее распространенность остается достаточно высокой. Депрессия представляет собой самое распространенное нарушение психического здоровья. По оценкам, во всем мире от депрессии страдает 5% взрослого населения, что составляет около 280 млн человек. Несмотря на существование известных и эффективных методов ле-

чения психических расстройств, более 75% людей в странах с низким и средним уровнем дохода не получают никакого лечения [1]. В исследовании глобального бремени болезней, проведенном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., психические расстройства были признаны одной из основных причин инвалидности, связанной со здоровьем, во всем мире, при этом на долю депрессивных и тревожных расстройств приходится большая часть бремени [2].

Среди видов депрессии особую проблему представляет депрессия позднего возраста, которая возникает после 60 лет. Уровень ее распространенности в учреждениях первичной медико-санитарной помощи составляет 6–9% [3]. Однако есть исследования, показавшие гораздо более высокие цифры. Обследование 10 409 взрослых жителей США в возрасте 55 лет и старше показало наличие большого депрессивного расстройства у 13,7% лиц и почти такую же распространенность субсиндромальной депрессии [4]. Клинически значимые депрессивные симптомы были выявлены примерно у 15% пожилых людей, проживающих в сообществе [5].

При этом депрессия пожилого возраста имеет свои особенности. Несмотря на относительно умеренно выраженную собственно депрессивную симптоматику, она является достаточно трудно курабельной формой. Примерно в половине случаев депрессии позднего возраста при приеме антидепрессантов первой линии ремиссия не достигается [6]. Было продемонстрировано, что среди лиц старше 60 лет с депрессией 61% сообщили о стойком, хроническом течении депрессивных симптомов [7]. Распространенность депрессии резко возрастает среди пожилых людей в домах престарелых и лиц с сопутствующими заболеваниями или значительными психосоциальными стрессами. Как правило, у этой категории больных отмечаются высокая коморбидность психических и соматических заболеваний, снижение когнитивных функций (КФ) и повышенная смертность [4]. Депрессия ускоряет биологическое старение, о чем свидетельствуют более короткие теломеры, ускоренное старение мозга и усиленное эпигенетическое старение [8]. Депрессия увеличивает риск ожирения, слабости, диабета, когнитивных нарушений (КН) и смертности [9]. У лиц с депрессией риск инсульта на 45% [95% доверительный интервал (ДИ) 1,29–1,63] выше, чем у лиц, не страдающих депрессией, и на 25% (95% ДИ 1,11–1,40) выше риск смертности от инсульта [10].

Цереброваскулярная патология как причина депрессии

Показана тесная ассоциация цереброваскулярного поражения с более высокой частотой депрессивных симптомов у пожилых [11]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что различные сосудистые механизмы, в частности поражение мелких сосудов головного мозга, генерализованная микрососудистая и эндотелиальная дисфункция, а также метаболические факторы риска, включая диабет и воспаление, которое может вызывать подкорковые поражения белого и серого вещества путем нарушения лобно-лимбических и других важных нейронных сетей, могут способствовать развитию депрессии позднего возраста. Основные механизмы этого постулирует гипотеза «сосудистой депрессии», предполагающая, что «цереброваскулярные заболевания могут предрасполагать, ускорять или хронизировать некоторые гериатрические депрессивные синдромы» [12]. Гипотеза «сосудистой депрессии» подтверждается коморбидностью депрессии, сосудистых заболеваний и сосудистых факторов риска, а также ассоциацией ишемических поражений с характерными поведенческими симптомами. Дополнительным фактом является то, что препараты, использу-

емые для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, снижают риск сосудистой депрессии или улучшают ее исходы.

Церебральная болезнь мелких сосудов, или церебральная микроангиопатия (ЦМА), является наиболее распространенным, хроническим и прогрессирующим сосудистым заболеванием. Сосудистые изменения затрагивают артериолы, капилляры и мелкие вены, кровоснабжающие белое вещество и глубокие структуры головного мозга. Даная патология является весьма частой находкой при нейровизуализации, особенно у людей старше 80 лет. Диагноз ЦМА основывается на результатах МРТ головного мозга, которые включают поражение белого вещества, лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, корковые микроинфаркты, расширенные периваскулярные пространства и церебральную атрофию [13]. Основные причины ЦМА – артериальная гипертензия, атеросклероз, церебральная амилоидная ангиопатия, генетическая ангиопатия мелких сосудов, воспаление и иммуноопосредованные заболевания мелких сосудов, а также венозный коллагеноз [14]. Эти различные патологические изменения приводят не только к повреждению паренхимы головного мозга, включая апоптоз нейронов, диффузное повреждение аксонов, демиелинизацию и потерю олигодендроцитов, но также к ряду симптомов и изменений, выявляемых при нейровизуализации [15].

ЦМА может приводить к развитию инсульта, нарушений походки, депрессии, КН у пожилых людей. Она является причиной примерно 20% инсультов (в том числе 25% ишемических инсультов) и 45% случаев деменции [16].

Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется психомоторной заторможенностью, безынициативностью, ангедонией, апатией, исполнительной дисфункцией, выраженной инвалидностью, нарушением скорости обработки информации, риском КН, особенно исполнительной дисфункции, но менее выраженными депрессивными идеями, легким вегетативным синдромом. Очень выраженным компонентом депрессивного расстройства у этих пациентов является тревога, нарастающая по мере утяжеления сосудистого поражения [17]. Для этих пациентов чаще характерно более тяжелое бремя сердечно-сосудистых заболеваний, при этом без риска суицидальной активности, возбуждения, негативного семейного анамнеза депрессии и анамнеза предшествующих депрессивных эпизодов [18].

Также было показано, что ЦМА тесно связана с депрессией позднего возраста [19]. Проведенный метаанализ показал, что определенные маркеры церебрального поражения мелких сосудов могут указывать на причинно-следственную связь между церебральным заболеванием мелких сосудов и частотой депрессии [20]. Значимыми факторами риска развития депрессии были гиперинтенсивность белого вещества [отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ 1,14–1,65], расширение периваскулярных пространств (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,03–1,71) и церебральная атрофия (ОШ 2,83; 95% ДИ 1,54–5,23). Поражение белого вещества и церебральная атрофия были факторами, наиболее сильно связанными с возникновением депрессии [21]. Наличие глубинных очагов лейкоареоза было более значимым предиктором депрессии по сравнению с перивентрикулярным поражением. При этом ранее была пока-

зана более тесная ассоциация перивентрикулярных очагов гиперинтенсивности белого вещества с КН, чем у глубоких очагов [22]. Возможно, это обусловлено анатомическими различиями, так как перивентрикулярная область имеет высокую плотность длинных ассоциативных волокон корково-подкорковых связей, а подкорковое глубокое белое вещество имеет высокую плотность более коротких дугообразных волокон, соединяющих соседние корковые области.

Маастрихтское исследование старения, включавшее наблюдение за пациентами в возрасте старше 60 лет, также показало, что большие объемы гиперинтенсивности белого вещества были связаны с повышенным риском возникновения депрессивных симптомов (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48) и их персистирующим течением, в то время как для общих маркеров атрофии головного мозга не было обнаружено никаких ассоциаций [23].

Лейкоареоз даже рассматривается как возможный МРТ-критерий сосудистой депрессии [24]. При этом особое значение приобретает локализация поражения белого вещества. Наиболее значимыми являются ишемические поражения в дорсолатеральной префронтальной коре. Было показано, что сосудистая депрессия связана с большей тяжестью гиперинтенсивности белого вещества в определенных трактах, включая пучок поясной извилины, крючковидный пучок и верхний продольный пучок [25]. Кроме того, большая тяжесть гиперинтенсивности белого вещества в крючковидных и верхних продольных пучках связана с исполнительной дисфункцией и большей тяжестью депрессии [26]. Изменения показателей фракционной анизотропии и других показателей структурной сети в режиме DTI могут в определенной степени предсказывать развитие депрессии у больных с ЦМА, обеспечивая более прямую структурную основу для гипотезы об аномальных нейронных цепях в патогенезе сосудистой депрессии [27].

Наличие лакунарных инфарктов также имеет большое значение в качестве предиктора возникновения сосудистой депрессии. При этом получены интересные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния локализации лакунарного инфаркта на вероятность развития депрессии, в отличие от нелакунарного [28]. При этом депрессия, наряду с КН, является одним из значимых последствий через 3 года после перенесенного лакунарного или малого кортикального ишемического инсульта [29]. Наличие множественных церебральных микрокровоизлияний также связано с высоким глобальным бременем нервно-психических расстройств, в частности с симптомами депрессии [30].

Исследование AGES-Reykjavik, в котором приняло участие 1949 участников без деменции и исходных симптомов депрессии, показало, что большинство маркеров прогрессирования ЦМА (нарастание гиперинтенсивности белого вещества, новые подкорковые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, пространства Вирхова–Робина и общий объем головного мозга) связаны с развитием новых депрессивных симптомов [11].

Церебральная гипоперфузия, связанная со снижением регионарного мозгового кровотока на фоне цереброваскулярной патологии, является еще одним механизмом, способствующим развитию сосудистой депрессии. У пациентов с сосудистой депрессией были выявлены такие сосу-

дистые изменения, как увеличение толщины комплекса интима–медиа, повышение жесткости артерий и эндотелиальная дисфункция. Роттердамское исследование показало, что снижение скорости кровотока, свидетельствующее о снижении церебрального метаболизма, и снижение вазомоторной реактивности, которое может указывать на ЦМА, предсказывали депрессивные расстройства у здоровых пожилых людей [31]. При этом даже незначительное снижение церебральной перфузии может приводить к нарушению синтеза белка и, как следствие, КН и аффективным расстройствам. Кроме того, следует учитывать, что пожилой возраст сам по себе ассоциирован со снижением церебрального кровотока. При депрессии позднего возраста дефицит перфузии более выражен, особенно в медиальной и латеральной префронтальной коре, подкорковых и височных структурах [32].

Возникающая депрессия может быть причиной КН. Депрессия в пожилом возрасте усугубляет КН у пожилых людей с ЦМА [33, 34]. В основном эти нарушения затрагивают исполнительные функции, но могут также включать память, зрительно-пространственные способности и скорость обработки информации. Важно, что дефицит скорости обработки может влиять на другие КФ и частично опосредовать их нарушение [35]. И хотя КФ улучшаются при успешном лечении антидепрессантами, такой дефицит может сохраняться достаточно длительное время. В настоящее время выделяется «синдром депрессивно-исполнительной дисфункции», рассматриваемый как клиническое проявление поражения лобно-стриарной системы, вызванное сосудистыми и другими факторами, связанными со старением [36]. Прослеживается четкая связь между выраженностью сосудистых факторов риска, гиперинтенсивностью белого вещества и тяжестью исполнительной дисфункции [35, 37]. При нейровизуализации отмечаются гиперинтенсивность белого вещества и микроструктурные аномалии в трактах, соединяющих префронтальную кору с подкорковыми и задними областями коры. Продемонстрирована низкая метаболическая активность в дорсальных отделах передней части поясной извилины и дорсолатеральной префронтальной коре во время депрессивных эпизодов у пожилых людей [38]. Развитие данного поражения приводит к появлению у больных ангедонии, психомоторной заторможенности, мнительности в сочетании с выраженной исполнительной дисфункцией, нарушением беглости речи, когнитивной гибкости, рабочей памяти и/или идеомоторного планирования.

Нарушения иммунной регуляции при депрессии, роль коронавирусной инфекции

В последнее время активно обсуждается теория нарушения иммунной регуляции при депрессии [39]. Даже в отсутствие соматических заболеваний у людей с депрессией обнаруживаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов и сниженные уровни противовоспалительных цитокинов. Формируется хроническое воспалительное состояние с активированной микроглией и постоянной выработкой провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Постоянная активация микроглии приводит к неэффективному

клиренсу нейротоксичных молекул, потере нейронов и уменьшению нейрогенеза. Провоспалительные цитокины влияют на пути моноаминовых нейротрансмиттеров, включая активацию индоламин-2,3-диоксигеназы и активацию кинуренинового пути. Это приводит к снижению уровней триптофана и серотонина и увеличению синтеза вредных катаболитов триптофана, которые способствуют повреждению гиппокампа и апоптозу. Цитокины, включая ИЛ1 β , также снижают внеклеточные уровни серотонина, активируя переносчик серотонина. Кроме того, провоспалительные цитокины нарушают функцию глюкокортикоидных рецепторов и снижают выработку нейротрофических факторов [26]. Маркеры воспаления повышены при депрессии в пожилом возрасте, и их уровни связаны с тяжестью депрессии и когнитивными симптомами депрессии [40].

В последние годы пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) еще больше усугубила распространенность депрессивных расстройств [41]. Депрессивная психопатология была зарегистрирована примерно у 35% пациентов после заболевания тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным вирусом SARS-CoV-2 [42]. Распространенность клинически значимых депрессивных симптомов среди выживших после COVID-19 в основном колебалась от 21% [43] до 45% [44]. Развитие симптомов депрессии после COVID-19 способствовало утомляемости и нарушениям КФ, сна, качества жизни и общего функционирования у выживших после COVID-19 [45]. Очень важно, что депрессивная симптоматика после перенесенного COVID-19 демонстрировала высокую стойкость. Клинически значимая депрессивная психопатология была зарегистрирована примерно у 30–40% пациентов через 1, 3, 6 и 12 мес после заражения SARS-CoV-2 [45]. При этом депрессивное расстройство не являлось следствием только общей стрессовой ситуации, а было непосредственно связано с заражением коронавирусом. Те, кто был инфицирован SARS-CoV-2, были более подвержены развитию депрессивных симптомов (общая распространенность – 41,7%), чем медицинские работники (общая распространенность – 31%) и население в целом (общая распространенность – 31,5%) во время пандемии COVID-19 [46].

Депрессия, характеризующаяся подавленным настроением, снижением интереса и КН, негативно влияет на повседневную жизнь. Было обнаружено, что как ранее существовавшая депрессия, так и депрессивные симптомы, обусловленные COVID-19, влияют на исход инфекции SARS-CoV-2, будучи связанными с более высоким уровнем инфицирования, госпитализацией, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смертностью [47, 48].

Депрессивная симптоматика была основным фактором, влияющим на КФ среди большого набора клинических и социально-демографических предикторов [49]. После COVID-19 через 1 мес 79%, а через 3 и 6 мес наблюдения – 75% выживших имеют нарушение по крайней мере одной КФ [49]. Наиболее часто поражение затрагивало избирательное внимание и скорость обработки информации, кратковременную вербальную память и зрительно-пространственные способности. Проведенный анализ показал наличие тесной взаимосвязи депрессивных симптомов с вербальной памятью, рабочей памятью, психомоторной координацией, беглостью речи и исполнительными функциями [49].

Помимо слабости, депрессивная симптоматика после COVID-19 также связана с повышенным риском некоторых стойких соматических симптомов, включая боль и одышку. Депрессивные симптомы увеличивают риск болевого синдрома через 1 мес после COVID-19 в 1,6 раза, а одышки – в 1,5 раза [50]. Механизмы, лежащие в основе депрессивных симптомов COVID-19, по-видимому, в основном связаны с несколькими процессами. Возникновение пандемии привело к огромному психологическому стрессу, охватившему большую часть населения планеты. Инфекция COVID-19 на сегодняшний день рассматривается в большей мере как сосудистое заболевание, приводящее к значимому повреждению микроциркуляторного русла [51], в котором, несомненно, важную роль играет системный иммуновоспалительный ответ, вызванный инфицированием SARS-CoV-2. Маркеры периферического воспаления, такие как ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6, увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, воздействуя на эндотелиальные клетки [52], т. е., видимо, речь идет о развитии одного из вариантов ЦМА. Таким образом, вероятно, в патогенезе развития постковидных депрессивных нарушений играют роль те же механизмы, что и при сосудистой депрессии.

Лекарственная терапия сосудистой депрессии

Учитывая сложность механизмов развития депрессивных нарушений у больных с ЦМА и наличие выраженной коморбидной сосудистой патологии, предпочтение при выборе препарата должно отдаваться антидепрессантам с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Одним из таких препаратов является агомелатин (вальдоксан).

Агомелатин является антидепрессантом, который имеет уникальный механизм действия, опосредованный через мелатонинергические и серотонинергические рецепторы. В частности, он является агонистом мелатониновых MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом серотониновых 5-HT2C- и 5-HT2B-рецепторов [53]. Уникальность его механизма действия связана с влиянием на мелатонинергическую систему. Несмотря на то что конкретные механизмы защитного эффекта мелатонина в отношении депрессивных расстройств до сих пор полностью не выяснены, предполагается, что он связан с регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ингибированием нейровоспаления, окислительного стресса, облегчением аутофагии и усилением выработки нейротрофических факторов, повышением нейропластичности и увеличением уровня нейротрансмиттеров, активацией нейрогенеза и т. д. Эти эффекты, указывающие на нейропротективное действие препарата, были подтверждены во многих экспериментальных исследованиях [54–56]. Наличие подобных эффектов делает актуальным использование препарата у пациентов с ЦМА.

Клиническая эффективность агомелатина была подтверждена в многочисленных исследованиях [57, 58]. Двенадцатимесячное обсервационное французское исследование 1484 пациентов, начавших лечение агомелатином, показало, что доля респондеров (т. е. пациентов со снижением общего балла по HAM-D17 не менее чем на 50%) и ремиссии (общий балл по HAM-D <7) во время последнего визи-

та составила 90,7 и 56,0% соответственно [59]. Результаты исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики с включением крупной выборки амбулаторных пациентов с депрессией, подтверждают эффективность и хорошую переносимость агомелатина при длительной терапии.

Агомелатин подтвердил свою высокую антидепрессивную эффективность также при депрессии у неврологических пациентов, в том числе с цереброваскулярной патологией [60, 61]. Особо было показано положительное влияние препарата на состояние КФ [62].

Систематические обзоры и сетевой метаанализ 522 исследований (совокупная численность — 116 477 человек) эффективности и переносимости 21 антидепрессанта показали, что все антидепрессанты эффективнее, чем плацебо, а в том, что касается переносимости, только прием агомелатина (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97) и флуоксетина (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96) ассоциировался с меньшим количеством выбывших, чем среди получавших плацебо [63]. Более детальный анализ показал, что агомелатин относится к числу наиболее эффективных и хорошо переносимых антидепрессантов у больных разных возрастных групп [64]. Считается, что он имеет благоприятный профиль побочных эффектов, без увеличения массы тела, сексуальных побочных эффектов или синдрома отмены, наблюдаемых при приеме антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Поскольку речь идет о применении препарата у пациентов с цереброваскулярной патологией, очень важным аспектом является наличие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В рандомизированном

контролируемом исследовании с участием 222 пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет изучалось применение агомелатина в дозе 25 или 50 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 8 нед [65]. Клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления или параметров ЭКГ не было зафиксировано. Была проведена оценка эффективности и переносимости 6-недельного приема агомелатина в дозе 25 или 50 мг/сут у 88 взрослых в возрасте 45–60 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями [66]. От исходного уровня до окончания исследования не было зафиксировано изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений. В другом исследовании с участием 896 человек в возрасте 18–65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессией на протяжении всего исследования наблюдалось статистически и клинически значимое снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, которое считалось клинически переносимым [67]. Возможно, это было связано с одновременным приемом кардиотропных препаратов. Таким образом, результаты исследований, посвященных изучению применения агомелатина у уязвимых групп пациентов, позволяют заключить, что он безопасен в отношении сердечно-сосудистой системы у пожилых людей и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [68, 69]. Агомелатин обладает рядом важных противовоспалительных, антиоксидантных и антигипертензивных свойств [70]. По данным исследований, применение мелатонина, который структурно родственен агомелатину, снижало дневное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и вызывало расширение коронарных артерий [71–73]. Однако эти данные еще требуют дополнительного подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бюллетень ВОЗ «Депрессия» от 13 сентября 2021. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> [WHO Bulletin Depression, 13 September 2021. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression> (In Russ.)].
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10.
3. Moodley S, Maisto A. Late-life depression and the family physician. *S Afr Fam Pract (2004)*. 2022 Jun 28;64(1):e1–e4. doi: 10.4102/safp.v64i1.5534
4. Laborde-Lahoz P, El-Gabalawy R, Kinley J, et al. Subsyndromal depression among older adults in the USA: prevalence, comorbidity, and risk for new-onset psychiatric disorders in late life. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;30(7):677–85. doi: 10.1002/gps.4204. Epub 2014 Oct 23.
5. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Mar;58(3):249–65. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249
6. Paroni G, Seripa D, Fontana A, et al. Klotho Gene and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Response to Treatment in Late-Life Major Depressive Disorder. *Mol Neurobiol*. 2017 Mar;54(2):1340–51. doi: 10.1007/s12035-016-9711-y. Epub 2016 Feb 3.
7. Comijs HC, Nieuwesteeg J, Kok R, et al. The two-year course of late-life depression; results from the Netherlands study of depression in older persons. *BMC Psychiatry*. 2015;15:20. doi: 10.1186/s12888-015-0401-5
8. Han LKM, Aghajani M, Clark SL, et al. Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 Aug 1;175(8):774–82. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060595. Epub 2018 Apr 16.
9. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Mar;74(Pt B):277–86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003. Epub 2016 Jul 25.
10. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241–9. doi: 10.1001/jama.2011.1282. Erratum in: *JAMA*. 2011 Dec 21;306(23):2565.
11. Van Sloten TT, Sigurdsson S, van Buchem MA, et al. Cerebral small vessel disease and association with higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: The AGES-Reykjavik study. *Am J Psychiatry*. 2015;172:570–8. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14050578
12. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915–22. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006
13. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
14. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6

15. Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1711-22. doi: 10.1177/0963689718795148. Epub 2018 Sep 25.
16. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Mar;30(3):349-56. doi: 10.17219/acem/131216
17. Кудрина ПИ, Шадрина СС, Софронова СИ, Боголепова АН. Расстройства эмоциональной сферы у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемией мозга в зависимости от этнической принадлежности. *Якутский медицинский журнал*. 2021;4(76):30-3. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.07 [Kudrina PI, Shadrina SS, Sofronova SI, Bogolepova AN. Emotional disorders in elderly and senile patients with chronic cerebral ischemia depending on ethnicity. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021;4(76):30-3. doi: 10.25789/YMJ.2021.76.07 (In Russ.)].
18. Jellinger KA. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 28;23(1):308. doi: 10.3390/ijms23010308. Erratum in: *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 26;23(21):12949.
19. Farhat NS, Theiss R, Santini T, et al. Neuroimaging of Small Vessel Disease in Late-Life Depression. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1192:95-115. doi: 10.1007/978-981-32-9721-0_5
20. Fang Y, Qin T, Liu W, et al. Cerebral Small-Vessel Disease and Risk of Incidence of Depression: A Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 4;9(15):e016512. doi: 10.1161/JAHA.120.016512. Epub 2020 Jul 25.
21. Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul;90:164-73. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003. Epub 2018 Apr 13.
22. Debette S, Bombois S, Bruandet A, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2924-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488403. Epub 2007 Sep 20.
23. Geracets AF, Köhler S, Jansen JF, et al. The association of markers of cerebral small vessel disease and brain atrophy with incidence and course of depressive symptoms – the Maastricht study. *J Affect Disord*. 2021 Sep 1;292:439-47. doi: 10.1016/j.jad.2021.05.096. Epub 2021 Jun 9.
24. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):390-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.08.014
25. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, et al. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1389-99. doi: 10.1017/S0033291709991656. Epub 2009 Nov 9.
26. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20. Epub 2013 Feb 26.
27. Gu Y, Zhao P, Feng W, et al. Structural brain network measures in elderly patients with cerebral small vessel disease and depressive symptoms. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 9;22(1):568. doi: 10.1186/s12877-022-03245-7
28. Wang KW, Xu YM, Lou CB, et al. The etiologies of post-stroke depression: Different between lacunar stroke and non-lacunar stroke. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Aug 23;77:100095. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100095
29. McHutchison CA, Cvoro V, Makin S, et al. Functional, cognitive and physical outcomes 3 years after minor lacunar or cortical ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):436-43. doi: 10.1136/jnnp-2018-319134. Epub 2018 Dec 15.
30. Xu X, Chan QL, Hilal S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):7-11. doi: 10.1136/jnnp-2016-313271. Epub 2016 Jun 3.
31. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 15;72(4):318-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.019. Epub 2012 Feb 28.
32. Dotson VM, Beason-Held L, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal study of chronic depressive symptoms and regional cerebral blood flow in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Aug;24(8):809-19. doi: 10.1002/gps.2298
33. Oberlin LE, Respino M, Victoria L, et al. Late-life depression accentuates cognitive weaknesses in older adults with small vessel disease. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Jan;47(2):580-7. doi: 10.1038/s41386-021-00973-z. Epub 2021 Feb 9.
34. Боголепова АН. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 [Bogolepova AV. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):27-35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35 (In Russ.)].
35. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 1;60(1):58-65. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.019. Epub 2006 Jan 18.
36. Alexopoulos GS. “The depression-executive dysfunction syndrome of late life”: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 Winter;9(1):22-9.
37. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):56-61. doi: 10.1161/01.STR.0000149625.99732.69. Epub 2004 Nov 29.
38. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 5;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6
39. Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Nov;26(11):1109-18. doi: 10.1002/gps.2672. Epub 2011 Mar 2.
40. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):373-87. doi: 10.1111/acps.12698. Epub 2017 Jan 25.
41. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.
42. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jul;36(7):681-702. doi: 10.1007/s40263-022-00931-3. Epub 2022 Jun 21.
43. Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, et al. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022 Sep;26(3):234-43. doi: 10.1080/13651501.2021.1993924. Epub 2021 Oct 28.
44. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):90-111. doi: 10.1111/nyas.14506. Epub 2020 Oct 2.
45. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Rovere-Querini P, Benedetti F. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov 22;145:118-24. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2021.11.031. Epub ahead of print.
46. Wu T, Jia X, Shi H, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Feb 15;281:91-8. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.117. Epub 2020 Dec 3.

47. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021 Sep;8(9):797-812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7. Epub 2021 Jul 17.
48. Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, et al. Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Oct 1;78(10):1079-91. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1818
49. Poletti S, Palladini M, Mazza MG, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;272(5):773-82. doi: 10.1007/s00406-021-01346-9. Epub 2021 Oct 26.
50. Botteman 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/fpsy.2021.757685
51. Боголепова АН, Заболотная СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта в эпоху COVID-19. *Нервные болезни*. 2021;(3):3-8. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12348 [Bogolepova AN, Zabolotnaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke in the era of COVID-19. *Nervnyye bolezni*. 2021;(3):3-8. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12348 (In Russ.)].
52. Cheng Y, Dese S, Martinez A, et al. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018 Mar;69:556-67. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13.
53. MacIsaac SE, Carvalho AF, Cha DS, et al. The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Feb;15(2):259-74. doi: 10.1517/14656566.2014.862233. Epub 2013 Dec 16.
54. Chen F, Chen S, Liu J, et al. Agomelatine Softens Depressive-Like Behavior through the Regulation of Autophagy and Apoptosis. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 17;2021:6664591. doi: 10.1155/2021/6664591. eCollection 2021.
55. Atanasova D, Lazarov N, Stoyanov DS, et al. Reduced neuroinflammation and enhanced neurogenesis following chronic agomelatine treatment in rats undergoing chronic constant light. *Neuropharmacology*. 2021 Oct 1;197:108706. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108706. Epub 2021 Jul 15.
56. Lan T, Wu Y, Zhang Y, et al. Agomelatine rescues lipopolysaccharide-induced neural injury and depression-like behaviors via suppression of the Gai-2-PKA-ASK1 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2022 May 24;19(1):117. doi: 10.1186/s12974-022-02479-x
57. Иванов СВ. Вальдоксан® (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;(6):15-9. [Ivanov SV. Valdoxan® (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study “CHRONOS”). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2009;(6):15-9 (In Russ.)].
58. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
59. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig*. 2020 Nov;40(11):1009-20. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
60. Боголепова АН, Чуканова ЕИ, Смирнова МЮ и др. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(4):42-6. [Bogolepova AN, Chukanova EI, Smirnova MYu, et al. The use of valdoxan in the treatment of post-stroke depression. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(4):42-6 (In Russ.)].
61. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study “Resonance”. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(9):47-51 (In Russ.)].
62. Антонен ЕГ, Никитина МВ, Кручек ММ. Опыт клинического применения вальдоксана (агомелатин) в лечении депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):79-85. doi: 10.17116/jnevro201511511279-85 [Antonon EG, Nikitina MV, Kruchek MM. Clinical experience of the use of agomelatine in the treatment of patients with depression and chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):79-85. doi: 10.17116/jnevro201511511279-85 (In Russ.)].
63. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
64. Holper L. Optimal doses of antidepressants in dependence on age: Combined covariate actions in Bayesian network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Jan 7;18:100219. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.012. eCollection 2020 Jan.
65. Heun R, Ahokas A, Boyer P, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):587-94. doi: 10.4088/JCP.12m08250
66. Pizova NV. Valdoxan (agomelatine) in the Treatment of Depression in Cerebrovascular Diseases (results of the Russian Resonance multicenter naturalistic study). *Neurosci Behav Physiol*. 2014;44(3):315-9.
67. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1141-51. doi: 10.2147/NDT.S129793
68. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020 Nov;34(11):1133-47. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z
69. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 3;8:704281. doi: 10.3389/fcvm.2021.704281. eCollection 2021
70. Kahl KG, Westhoff-Bleck M, Krüger THC. Effects of psychopharmacological treatment with antidepressants on the vascular system. *Vascul Pharmacol*. 2017 Sep;96-98:11-8. doi: 10.1016/j.vph.2017.07.004. Epub 2017 Jul 25.
71. Cabassi A, Bouchard JF, Dumont EC, et al. Effect of antioxidant treatments on nitrate tolerance development in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000 Feb;18(2):187-96. doi: 10.1097/00004872-200018020-00009
72. Tain YL, Lin YJ, Chan JYH, et al. Maternal melatonin or agomelatine therapy prevents programmed hypertension in male offspring of mother exposed to continuous light. *Biol Reprod*. 2017 Oct 1;97(4):636-43. doi: 10.1093/biolre/iox115
73. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):192-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000113293.15186.3b. Epub 2004 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.01.2023/14.03.2023/16.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Servier. 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.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием

Старчина Ю.А., Косивцова О.В., Соколов Е.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, д. 11, стр. 1

Цереброваскулярные заболевания — одна из самых распространенных патологий в практике врача-невролога. Сосудистые когнитивные нарушения являются ранним и наиболее объективным признаком цереброваскулярной патологии. Ведущее значение в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отводится коррекции сосудистых факторов риска — антигипертензивной, антитромбоцитарной, гиполипидемической терапии. Необходимо уделять особое внимание нелекарственным методам терапии, таким как отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность. Обсуждаются возможности применения дипиридамола в качестве средства симптоматической и патогенетической терапии.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; хроническая недостаточность мозгового кровоснабжения; сосудистые когнитивные нарушения; деменция; дипиридамола.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97

Management of patients with chronic cerebrovascular disease

Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V., Sokolov E.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

Cerebrovascular disease is one of the most common pathologies in the practice of a neurologist. Vascular cognitive impairment is the earliest and most objective sign of cerebrovascular pathology. The correction of vascular risk factors — antihypertensive, antiplatelet, lipid-lowering therapy, have the leading role in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. It is necessary to pay special attention to non-drug methods of therapy, such as quitting smoking and alcohol abuse, regular physical activity. The possibilities of using dipyridamole for symptomatic and pathogenetic therapy are discussed.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic cerebral circulation insufficiency; vascular cognitive impairment; dementia; dipyridamole.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):91–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — группа нозологий, являющихся осложнением различных патологических сердечно-сосудистых процессов. В отечественной литературе можно встретить ряд синонимов для данного заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, хроническая ишемия мозга, сосудистая энцефалопатия, болезнь мелких сосудов. В связи с разночтениями в трактовке данного термина невозможно определить точную частоту встречаемости ЦВЗ [1]. В 2017 г. в России на каждые 100 тыс. населения было поставлено 5569 диагнозов «Другие цереброваскулярные заболевания» [2]. По данным патоморфологических исследований, микроваскулярные изменения в мозге выявляются примерно у трети пожилых людей, что может служить косвенным признаком распространенности этой патологии в данной возрастной группе [1]. Статистика свидетельствует, что каждый третий человек

старше 65 лет столкнется в своей жизни с инсультом, деменцией или обоими этими заболеваниями как проявлением цереброваскулярной патологии [3]. ЦВЗ приводят, в конечном итоге, к развитию инсульта, деменции и инвалидности и представляют собой существенную социально-экономическую проблему [1, 4].

Диагностика

Несмотря на гетерогенность факторов риска (ФР) и патогенетических вариантов, ЦВЗ проявляются триадой наиболее характерных синдромов: когнитивными нарушениями (КН), эмоциональными расстройствами и двигательными нарушениями. Сосудистые КН включают широкий спектр когнитивных расстройств: от субъективных, легких и умеренных КН [5, 6] до сосудистой деменции, — вызванных сосудистыми ФР отдельно или в комбинации с нейродегенеративным процессом, включая болезнь Альц-

геймера (БА) [4, 7]. На долю сосудистых КН приходится примерно 20–40% всех диагнозов деменции [4]. В отечественной неврологической практике долгое время признаками наличия у пациента ЦВЗ считались, помимо пожилого возраста, жалобы на головную боль, неустойчивость при ходьбе, головокружение, нарушение работоспособности [8]. Эти жалобы неспецифичны и чаще всего обусловлены сопутствующими заболеваниями и состояниями. Данные современных исследований подтверждают, что сосудистые КН – наиболее ранний и объективный симптом хронического ЦВЗ [4, 9]. Выделяют два основных патогенетических варианта сосудистых КН: постинсультный, когда существует четкая временная связь (менее 3–6 мес) между инсультом и развитием КН, и подкорковый, о котором свидетельствуют наличие выраженной сосудистой подкорковой патологии и соответствие характера и качества КН этим патологическим изменениям [10]. Классические клинические признаки лобно-подкорковых КН – нарушения концентрации внимания, брадифрения, нарушение управляющих функций (планирование и контроль), интеллектуальная ригидность, склонность к персеверациям, импульсивность, зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия [4, 9, 11] при лишь умеренных нарушениях памяти неспецифического типа, когда одинаково затруднено воспроизведение как недавних, так и отдаленных событий [4, 9, 11, 12].

Все больше данных свидетельствует о том, что цереброваскулярная патология является наиболее важным фактором, способствующим развитию деменции, с аддитивным или синергетическим взаимодействием с нейродегенеративной патологией [1, 4]. В клинко-патологическом анализе The Religious Orders Study and Memory and Aging Project только в 9% образцов при вскрытии была обнаружена изолированная патология, характерная для БА, у 40% обнаруживалась БА плюс выраженная сосудистая патология (макроскопические инфаркты, церебральная амилоидная ангиопатия, атеросклероз или артериолосклероз), а у 44% – БА плюс сосудистая и другая нейродегенеративная патология [13].

Установление диагноза хронического ЦВЗ, таким образом, невозможно только на основании клинических данных. Необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии для подтверждения отражения влияния сосудистых ФР на вещество головного мозга. Нейровизуализационными маркерами ЦВЗ можно считать гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), немые лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, атрофию головного мозга, микроинфаркты и расширение периваскулярных пространств [14–16].

Диагностический алгоритм обследования пациента с хроническим ЦВЗ:

1. Сбор анамнеза и установление ФР ЦВЗ, оценка всех принимаемых лекарственных препаратов, образа жизни пациента.
2. Проведение магнитно-резонансной томографии с поиском характерных маркеров ЦВЗ.
3. Развернутое нейропсихологическое обследование с оценкой качественных особенностей КН.
4. Оценка общего и биохимического анализа крови (обязательно включение показателей липидного профиля, тиреотропного гормона, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, витамина D, гомоцистеина – при возрасте пациента моложе 50 лет).

5. Дуплексное (триплексное) сканирование прецеребральных сосудов.
6. Электрокардиография, по показаниям – холтеровское мониторирование.
7. Дневник артериального давления (АД), по показаниям – суточное мониторирование АД.
8. Консультация офтальмолога, сурдолога – при необходимости коррекции нарушений слуха и зрения.
9. Оценка эмоционального статуса пациента с использованием валидированных шкал тревоги и депрессии, по показаниям – консультация психиатра.
10. Оценка сна, коррекция инсомнии, консультация сомнолога при наличии синдрома обструктивного апноэ сна.

Вопросы терапии

Основная цель ведения пациента с ЦВЗ – первичная и вторичная профилактика ишемического инсульта (ИИ), профилактика прогрессирования КН, лечение сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни. Мероприятия включают изменение образа жизни и рациона питания, коррекцию ФР, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет и нарушения липидного обмена, антитромбоцитарную терапию у пациентов с высоким сосудистым риском и назначение антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (ФП). На основании распространенности потенциально модифицируемых ФР (например, АГ, диабета, гиподинамии) в сочетании со связанным с ними относительным риском развития деменции было подсчитано, что снижение воздействия ФР на 10–25% может предотвратить до половины случаев деменции [17].

Антигипертензивная терапия

Обсервационные исследования показали сильную связь между повышенным АД, особенно в среднем возрасте (40–65 лет), и риском развития КН и деменции [18, 19]. Снижение АД у лиц с АГ является высокоэффективным средством профилактики ИИ: снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. и диастолического АД на 5 мм рт. ст. снижает риск инсульта на 41% и ишемической болезни сердца на 22% [20, 21]. Большинство классов антигипертензивных препаратов продемонстрировали эффективность в первичной профилактике ИИ, за исключением альфа-адреноблокаторов [20]. Стратегии снижения АД специально не тестировались для лечения или профилактики сосудистой деменции. Более того, существует определенное беспокойство по поводу того, что агрессивное снижение АД, особенно у пациентов с церебральным атеросклерозом, потенциально может ухудшить церебральную перфузию и привести к нарастанию степени КН у пациентов с установленным ЦВЗ. Исследования дали противоречивые результаты относительно возможной связи между АГ и нарушением КФ, а также развитием деменции [22–25]. Так, у более пожилых пациентов (старше 80 лет) наблюдается U-образная взаимосвязь между АД и деменцией [26]. Авторы основанного на консенсусе научного обзора Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АА) утверждают, что снижение АД для уменьшения риска постинсультной деменции является эффективным и что наиболее эффективно снижать АД

в среднем возрасте, чтобы уменьшить риск развития деменции в пожилом возрасте [10]. В обзоре высказано предупреждение, что о последствиях снижения АД среди лиц старше 80 лет известно меньше. Тем не менее широко обсуждаемое исследование The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) показало, что интенсивное снижение АД (<120/90 мм рт. ст.) улучшило смертность и совокупные сердечно-сосудистые исходы по сравнению со стандартным лечением (<140/90 мм рт. ст.), хотя частота инсультов была одинаковой в обеих группах [27]. Также исследование не показало существенного снижения частоты деменции в группе агрессивного лечения, хотя и негативного эффекта в виде развития церебральной гипоперфузии и нарастания частоты КН продемонстрировано не было [28]. Исследование SPRINT MIND, являющееся частью исследования SPRINT и включавшее оценку влияния обычной и более агрессивной антигипертензивной терапии на объем мозговых структур, показало большее снижение объема гиппокампа в группе более агрессивного лечения, без изменения уровня биомаркеров БА [29].

Антитромбоцитарная терапия

Применение аспирина для первичной профилактики у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировано с более низким абсолютным риском развития ИИ по сравнению с контрольной группой, как показали 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1,27% в группе аспирина против 1,48% в группе без аспирина; отношение шансов (ОШ) 0,81], но аналогично повышался абсолютный риск внутричерепного кровотечения в 12 РКИ (0,43% при приеме аспирина против 0,32% без аспирина; ОШ 1,34) и любого крупного кровотечения (23,1% при приеме аспирина против 16,4% без аспирина на 10 тыс. человек-лет; абсолютное увеличение риска – 0,47%; ОШ 0,11%) [20, 30]. Таким образом, для первичной профилактики инсульта прием аспирина не рекомендуется людям без сердечно-сосудистых заболеваний, но может быть назначен при наличии других ФР, оцениваемых, к примеру, по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Также ни одно рандомизированное исследование не выявило пользы приема аспирина или другой антитромбоцитарной терапии в профилактике или лечении сосудистой деменции [31, 32]. Зато во вторичной профилактике ИИ аспирин весьма эффективен: в объединенном анализе 15 778 участников из 12 РКИ, оценивавших эффективность аспирина, в группе приема аспирина в сравнении с контролем риск раннего повторного ИИ через 6 нед снизился примерно на 60%, а инвалидизирующего или фатального ИИ – примерно на 70% [20, 33].

Прием антикоагулянтов при ФП

Основным ФР развития кардиоэмболического инсульта является ФП. Прием пероральных антикоагулянтов снижает риск ИИ на 60–80% по сравнению с отсутствием лечения [20, 34]. В метаанализе четырех РКИ, в которых 42 411 участников с ФП получали новые оральные антикоагулянты (НОАК) и 29 272 получали варфарин, НОАК снижали риск ИИ или системной эмболии на 19% по сравнению с варфарином (3,1% в группе НОАК против 3,8% в группе варфарина за 2 года наблюдения) [35] при меньшей на 50% частоте геморрагического инсульта (0,44% при при-

еме НОАК против 0,90% в группе варфарина) [35]. Средний процент времени в терапевтическом диапазоне МНО для пациентов, получавших варфарин, составил от 58 до 68. Дополнительные преимущества НОАК заключаются в том, что они не требуют регулярного контроля антикоагулянтной активности и не взаимодействуют с пищевыми продуктами. Аспирин и комбинация аспирина и клопидогрела имеют ограниченный эффект в профилактике ИИ при ФП [36] и потому должны применяться только у пациентов, которым противопоказан прием антикоагулянтов [37]. Аспирин в сочетании с клопидогрелом более эффективен, чем монотерапия аспирином, но потенциальная польза компенсируется повышенным риском кровотечения [36]. Во вторичной профилактике ИИ пероральные антикоагулянты у пациентов с малым ИИ или транзиторной ишемической атакой (ТИА) снижают риск повторного инсульта примерно на 66% по сравнению с плацебо (4% в год для пероральных антикоагулянтов против 12% в год для плацебо) [38]. НОАК и варфарин также более эффективны, чем аспирин, для профилактики сосудистых осложнений и повторного ИИ [39] и комбинации аспирина и клопидогрела у пациентов с ФП [36, 40]. Оптимальный диапазон международного нормализованного отношения (МНО) для варфарина составляет от 2,0 до 3,0 [41], значение МНО >3,0 приводит к повышенному риску серьезных кровотечений, особенно у пожилых людей [42].

В четырех РКИ, в которых изучалась эффективность НОАК в сравнении с варфарином, из 71 684 пациентов с ФП у 17 298 (24%) в анамнезе ранее был инсульт или ТИА [35]. Снижение риска повторного ИИ или системной эмболии при применении НОАК по сравнению с варфарином было одинаковым среди пациентов с ИИ или ТИА (4,9% при приеме НОАК против 5,7% в группе варфарина) и среди пациентов без предшествующего ИИ (2,3% в группе НОАК против 3,0% в группе варфарина) [43]. Оптимальное время для начала приема пероральных антикоагулянтов после острого ИИ остается неопределенным. Эмпирической рекомендацией является начало антикоагулянтной терапии на 1-й день у пациентов с ТИА, на 3-й день у пациентов с легким ИИ, на 6-й день у пациентов с ИИ средней тяжести и через 2 нед у пациентов с тяжелым ИИ, у которых повторная компьютерная томография не выявила значительной геморрагической трансформации [41].

Гиполипидемическая терапия

Статины представляют интерес для профилактики ЦВЗ как из-за их гиполипидемического действия, так и из-за плейотропного влияния на состояние сосудистой системы, включая ингибирование атеросклероза; тем не менее их влияние на риск развития деменции остается неопределенным [10]. Одно исследование «случай-контроль» выявило существенное снижение риска развития деменции среди пациентов, получавших терапию статинами, но в нем не дифференцировались типы деменции [44]. РКИ по снижению уровня холестерина не показали влияния приема статинов на риск развития КН или деменции, что, возможно, объясняется их недостаточной мощностью [45–47]. Тем не менее статины эффективны для профилактики первичного ИИ (систематический обзор и метаанализ РКИ статинов продемонстрировали снижение частоты развития ИИ на 17% при приеме статинов) [20, 48], причем

польза терапии статинами зависит от абсолютного риска окклюзионных сосудистых событий у конкретного человека и достигнутого абсолютного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При каждом снижении концентрации холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л риск первого ИИ снижается примерно на 21% [47, 48]. Прием статинов пациентами, перенесшими ТИА или ИИ, приводит к снижению частоты повторного ИИ на 16%, как показало исследование SPARCL [49]. Снижение концентрации холестерина ЛПНП примерно на 1 ммоль/л с помощью статинов снижает риск повторного ИИ на 12% [50]. Более интенсивное снижение концентрации холестерина ЛПНП связано с дальнейшим снижением риска инсульта [48]. В недавнем исследовании TST (Treat Stroke to Target) было показано, что среди 2860 пациентов с ИИ или ТИА целевой уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л был связан с более низким риском сердечно-сосудистых событий, чем целевой уровень холестерина ЛПНП 2,3–2,8 ммоль/л [51]. Эти результаты согласуются с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 г. и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом, которые рекомендуют целевой уровень холестерина ЛПНП 1,4 ммоль/л для пациентов с высоким сосудистым риском [52]. Среди статинов аторвастатин и розувастатин являются наиболее эффективными в снижении сердечно-сосудистых осложнений [53].

Модификация образа жизни

Пациентам с хроническим ЦВЗ следует настоятельно рекомендовать изменение образа жизни, включая здоровое питание (адаптированное к принципам средиземноморской диеты и со снижением потребления соли) [54–56], снижение массы тела, прекращение курения [57] и регулярную физическую активность [58]. Недавнее исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что ежедневная ходьба от 3800 до 9800 шагов связана с более низким риском деменции [59]. Ходьба на 9826 шагов ассоциировалась со снижением риска развития деменции вдвое, а 3826 шагов в день – уже на 25% [59]. Лонгитюдное исследование физической активности в возрасте 36, 43, 53, 60–64 и 69 лет продемонстрировало, что любая физическая активность на протяжении всей взрослой жизни связана с более высокими когнитивными способностями в возрасте 69 лет [60].

Важный пункт профилактики развития КН у пациентов с ЦВЗ – коррекция нарушений сна. Недавнее проспективное исследование, включавшее 6284 пациента старше 65 лет и длившееся 10 лет, показало, что наличие инсомнии по типу нарушения засыпания (латенция сна более 30 мин) приводит к увеличению риска развития деменции на 51%, а использование снотворных (включая z-препараты) – на 30% [61]; таким образом, предпочтение следует отдавать обучению пациентов гигиене сна и психотерапевтическим методикам.

Применение дипиридамола

В лечении и профилактике ЦВЗ следует отдавать предпочтение препаратам с комплексным механизмом действия, воздействующим сразу на несколько звеньев патогенеза хронических ЦВЗ. В качестве патогенетического и симптоматического лечения может быть рассмотрен пре-

парат дипиридамола (Курантил). Препарат обладает полиморфной активностью, оказывая антиагрегантное, антиоксидантное, вазодилатирующее и противовоспалительное действие [62, 63]. Антиагрегантный эффект дипиридамола реализуется за счет увеличения внеклеточного содержания аденозина вследствие ингибирования его захвата эритроцитами [64, 65], что приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и подавлению активации тромбоцитов [62, 66]. Данный эффект усиливается ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. В результате синергетического действия развивается клинически значимый антиагрегантный эффект [66, 67]. В нескольких крупных рандомизированных международных исследованиях (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT и PRoFESS) было показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты более эффективна в профилактике ишемического инсульта и других тромботических событий, чем монотерапия аспирином [68], и сравнима по эффективности с терапией клопидогрелом.

Ингибирование дипиридамолом фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток сосудистой стенки приводит к увеличению содержания в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и к вазодилатации, что приводит к восстановлению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями малых церебральных сосудов, смещенному при ЦВЗ в сторону вазоконстрикции [66, 67]. Также вазодилатирующий эффект усиливается опосредованным влиянием на продукцию простагландина, являющегося мощным вазодилататором [69]. Дипиридамола проявляет антиоксидантные свойства за счет молекулярной структуры, позволяющей связывать свободные радикалы в тромбоцитах, эритроцитах и клетках эндотелия [70–71]. Оксидативный стресс – один из ключевых механизмов развития эндотелиальной дисфункции при АГ и атеросклерозе, и возможность его подавления в сочетании с вазодилатирующим эффектом в системе малых церебральных сосудов объясняет нейропротективные свойства дипиридамола [72–74]. В экспериментальных работах были показаны противовоспалительные свойства дипиридамола: при его применении наблюдается ослабление ядерной транслокации фактора NF-κB, снижение синтеза белка хемотаксиса (MCP-1) в моноцитах и общее уменьшение числа воспалительных клеток [73, 74]. Поскольку роль асептического нейровоспаления широко обсуждается в патогенезе как хронических ЦВЗ, так и БА, противовоспалительный эффект курантила может иметь большое значение в качестве адъювантной терапии КН разного генеза [73, 75, 76]. Эффективность курантила при ЦВЗ была показана в работе М.М. Тяньшян и соавт. в 2005 г. [75]: 32 пациента после лечения курантилом в дозе 75 мг три раза в день в течение 2 мес демонстрировали регресс психоневрологических и двигательных симптомов.

Заключение

Таким образом, в лечении пациента с ЦВЗ необходим комплексный подход, включающий оценку и коррекцию всех сосудистых ФР, лечение нарушений сна, эмоциональных расстройств, образа жизни, динамическое наблюдение и в отношении эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология: Национальное руководство: В 2-х т. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Т. 1. 880 с. ISBN 978-5-9704-6672-8. [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, editors. *Neurologiya: Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology: National Guide]: In 2 volumes. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Vol. 1. 880 p. ISBN 978-5-9704-6672-8.
2. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубев НА и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. Москва; 2018. 13 с. Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *Obshchaya zabol'evayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu* [General incidence of the adult population of Russia in 2017]. Part 4. Moscow; 2018. 13 p. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.)].
3. Wolf PA. Contributions of the Framingham Heart Study to stroke and dementia epidemiologic research at 60 years. *Arch Neurol*. 2012 May;69(5):567-71. doi: 10.1001/archneur.2011.977
4. Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
5. Коберская НН, Остроумова ТМ, Перепелов ВА и др. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74 [Koberskaya NN, Ostroumova TM, Perepelov VA, Smirnov DS. Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74 (In Russ.)].
6. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
7. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (In Russ.)].
8. Табеева ГР. Головная боль и цереброваскулярные заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):114-21. doi: 10.17116/jnevro2021121021114 [Tabeeva GR. Headache and cerebrovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):114-21. doi: 10.17116/jnevro2021121021114 (In Russ.)].
9. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(4):19-23. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with hypertension. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(4):39-43 (In Russ.)].
10. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
11. 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. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9 (In Russ.)].
12. Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M, Mariani C. Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):101-11. doi: 10.1159/000048641
13. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):74-83. doi: 10.1002/ana.25123. Epub 2018 Jan 14.
14. Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2347-62. doi: 10.1007/s00415-018-9077-3. Epub 2018 Oct 5.
15. Shaaban CE, Jorgensen DR, Gianaros PJ, et al. Cerebrovascular disease: Neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:225-55. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.07.008. Epub 2019 Aug 8.
16. Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2015 Oct 23;10:1695-704. doi: 10.2147/CIA.S90871. eCollection 2015.
17. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2. Epub 2011 Jul 19.
18. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):e67-e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053. Epub 2016 Oct 10.
19. Старчина ЮА, Слепцова КС. Лечение когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95 [Starchina YuA, Sleptcova KS. Treatment of cognitive impairment in arterial hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):90-5. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-90-95 (In Russ.)].
20. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665
22. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):630-6. doi: 10.1161/CIRCULATION.105.598722. Epub 2006 Aug 7.
23. Kähönen-Väre M, Brunni-Hakala S, Lindroos M, et al. Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Apr;16(2):147-52. doi: 10.1007/BF03324544
24. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8. doi: 10.1001/archneur.60.2.223

25. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1667-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be
26. Van Dalen JW, Brayne C, Crane PK, et al. Association of systolic blood pressure with dementia risk and the role of age, U-shaped associations, and mortality. *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):142-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7009
27. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506.
28. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553-61. doi: 10.1001/jama.2018.21442
29. Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):568-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0178
30. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):277-87. doi: 10.1001/jama.2018.20578
31. Williams PS, Rands G, Orrel M, et al. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4):CD001296. doi: 10.1002/14651858.CD001296
32. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 1;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
34. 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 [Ostromova OD, Ostromova 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.)].
35. 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. Epub 2013 Dec 4.
36. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78. doi: 10.1056/NEJMoa0901301. Epub 2009 Mar 31.
37. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1231-42. doi: 10.1093/europace/euy054
38. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993 Nov 20;342(8882):1255-62.
39. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000185. doi: 10.1002/14651858.CD000185.pub2
40. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
41. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
42. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2689-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048. Epub 2007 May 21.
43. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017 Aug;12(6):589-96. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
44. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1627-31. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03155-x
45. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x
46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
47. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0
48. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Epub 2016 Sep 8.
49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Jun 13:null.
50. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):453-63. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
51. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355. Epub 2019 Nov 18.
52. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
53. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019 Apr;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007. Epub 2019 Jan 10.
54. Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2705-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103234

55. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of Nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med.* 2019 Aug 6;171(3):190-8. doi: 10.7326/M19-0341. Epub 2019 Jul 9.
56. Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 [Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 (In Russ.)].
57. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):642-50. doi: 10.1001/jama.2019.10298
58. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, et al. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1774-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b58
59. Del Pozo Cruz B, Ahmadi M, Naismith SL, Stamatakis E. Association of Daily Step Count and Intensity With Incident Dementia in 78 430 Adults Living in the UK. *JAMA Neurol.* 2022 Oct 1;79(10):1059-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2672. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2022 Sep 9.
60. James SN, Chiou YJ, Fatih N, et al. Timing of physical activity across adulthood on later-life cognition: 30 years follow-up in the 1946 British birth cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Feb 21;jnnp-2022-329955. doi: 10.1136/jnnp-2022-329955. Epub ahead of print.
61. Wong R, Lovier MA. Sleep Disturbances and Dementia Risk in Older Adults: Findings From 10 Years of National U.S. Prospective Data. *Am J Prev Med.* 2023 Jan 25;S0749-3797(23)00009-0. doi: 10.1016/j.amepre.2023.01.008. Online ahead of print.
62. Best LC, McGuire MB, Jones PB, et al. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb Res.* 1979;16(3-4):367-79. doi: 10.1016/0049-3848(79)90084-7
63. Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol.* 2013 Dec 1;86(11):1531-40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
64. Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):229-34. doi: 10.1007/BF00547559
65. German DC, Kredich NM, Bjornsson TD. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Jan;45(1):80-4. doi: 10.1038/clpt.1989.12
66. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol.* 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
67. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
68. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russ.)].
69. Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML, et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an *in vitro* and *ex vivo* study. *Biomed Biochim Acta.* 1990;49(4):263-71.
70. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s39-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. Epub 2008 Jan 3.
71. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 26.
72. Ciacciarelli M, Zerbini C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942
73. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2016;3(25):15-8. [Vorob'yeva OV. Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya.* 2016;3(25):15-8 (In Russ.)].
74. Chakrabarti S, Blair P, Wu C. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
75. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005;(3):8-11. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. The use of chimes in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni.* 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
76. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2012;(3):27-30. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni.* 2012;(3):27-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.01.2023/22.03.2023/23.03.2023

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.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>

Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>

Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике

Петелин Д.С.¹, Гамирова А.Н.¹, Сорокина О.Ю.¹, Трошина Д.В.¹, Семин С.А.², Болтуева М.Ш.¹, Волель Б.А.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ООО Клиника «Спасение», Москва;

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 111142, Москва,

ул. Плеханова, 9, стр. 2; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра широко представлены среди населения и часто встречаются в клинической практике, однако они недостаточно хорошо диагностируются и многие пациенты не получают должного лечения. В настоящем обзоре обсуждаются распространенность расстройств обсессивно-компульсивного спектра, их негативное влияние на уровень функционирования пациентов, коморбидность с другими психическими расстройствами, диагностика и дифференциальная диагностика. Акцент сделан на изменениях в подходах к диагностике обсессивно-компульсивных расстройств, которые произойдут после введения в практику Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Обсуждаются подходы к терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра в соответствии с принципами доказательной медицины, обосновано применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и когнитивно-поведенческой терапии в качестве терапии первой линии.

Ключевые слова: обсессивно-компульсивное расстройство; ипохондрия; дисморфическое расстройство; патологическое накопительство; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; когнитивно-поведенческая терапия; флувоксамин.

Контакты: Айсылу Наиловна Гамирова; aysylu.gamirova@gmail.com

Для ссылки: Петелин ДС, Гамирова АН, Сорокина ОЮ, Трошина ДВ, Семин СА, Болтуева МШ, Волель БА. Диагностика и терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра в общей медицинской и неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):98–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105

Diagnosis and therapy of obsessive-compulsive spectrum disorders in general medical and neurological practice

Petelin D.S.¹, Gamirova A.N.¹, Sorokina O.Yu.¹, Troshina D.V.¹, Semin S.A.², Boltueva M.Sh.¹, Volel B.A.^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²LLC «Spasenie» Clinic, Moscow; ³Mental Health Research Center, Moscow

¹2, Bolshaya Pirogovska St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²9, Plekhanova St., Build. 2, Moscow 111142, Russia; ³34, Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

Obsessive-compulsive spectrum disorders are widely represented in the population and often encountered in clinical practice, but they are not well diagnosed and many patients do not receive proper treatment. This review discusses the prevalence of obsessive-compulsive spectrum disorders, their negative impact on the level of functioning of patients, comorbidity with other mental disorders, diagnosis and differential diagnosis. The emphasis is put on changes in approaches to the diagnosis of obsessive-compulsive disorders that will occur after the introduction of the International Classification of Diseases of the 11th revision (ICD-11). Approaches to the treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders are discussed in accordance with the principles of evidence-based medicine, and the use of selective serotonin reuptake inhibitors and cognitive behavioral therapy as first-line therapy is justified.

Keywords: obsessive-compulsive disorder; hypochondria; dysmorphic disorder; pathological hoarding; selective serotonin reuptake inhibitors; cognitive behavioral therapy; fluvoxamine.

Contact: Aysylu Nailovna Gamirova; aysylu.gamirova@gmail.com

For reference: Petelin DS, Gamirova AN, Sorokina OYu, Troshina DV, Semin SA, Boltueva MSh, Volel BA. Diagnosis and therapy of obsessive-compulsive spectrum disorders in general medical and neurological practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):98–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-98-105

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) является достаточно распространенным и потенциально инвалидирующим психическим расстройством, характеризующимся наличием навязчивых идей (повторяющиеся нежелательные и вызывающие дистресс мысли) и ком-

пульсий (повторяющиеся действия, ритуалы, направленные на уменьшение дистресса) [1]. ОКР является одной из 10 лидирующих причин нетрудоспособности во всем мире [2]. Согласно данным эпидемиологических исследований, его распространенность в течение жизни у взрослых соста-

влетает от 1,5 до 3% [3]. Типичным временем начала заболевания является возраст от 18 до 29 лет, однако в редких случаях ОКР может дебютировать как в детском, так и в старческом возрасте, а у женщин достаточно типичен дебют во время беременности или в послеродовом периоде [4]. Несколько чаще ОКР отмечается у женщин, однако мужчины заболевают в среднем раньше; так, по некоторым данным, примерно у четверти мужчин с ОКР первые симптомы появились в возрасте до 10 лет [5]. В масштабных эпидемиологических исследованиях было показано, что ОКР с примерно равной частотой диагностируется в большинстве стран мира [4].

Несмотря на то что ОКР значительно снижает качество жизни пациентов в социальной, семейной и профессиональной сферах, примерно 38% пациентов, страдающих ОКР, не обращаются за помощью и до 90% не получают адекватного лечения [6, 7]. Так, в исследовании D. Costa и соавт. [8] было выявлено, что примерно треть пациентов с ОКР обращаются к врачу спустя два года после появления симптомов, вторая треть – в интервале между двумя и девятью годами и оставшаяся треть – лишь через 10 лет и более. В другом ретроспективном исследовании было показано, что проходит в среднем 12 лет между появлением первых симптомов и обращением за помощью по поводу них, что существенно дольше, чем при тревожных или депрессивных расстройствах [9]. Отчасти такая ситуация связана с тем, что пациенты склонны скрывать свои симптомы от окружающих в связи с чувством стыда или из-за стигматизации. Пациенты также могут не владеть достаточной информацией о данном расстройстве и о наличии эффективного лечения [10, 11]. Также исследования показали [12], что лишь около трети людей с ОКР когда-либо сообщили о проблемах своим врачам, несмотря на дистресс и инвалидизацию, связанные с этим расстройством. Нежелание говорить о симптомах также может быть вызвано страхом быть воспринятым «ненормальным» или боязнью госпитализации. Некоторые могут обращаться за помощью только по поводу вторичных жалоб, например таких, как проблемы с кожей из-за частого мытья рук [13]. Наконец, несмотря на наличие эффективных методов лечения, только 10% пациентов с ОКР получают адекватную терапию в связи с недостаточной диагностикой заболевания [14]. Еще в одном исследовании было показано, что встречаемость диагноза ОКР в общей медицинской практике примерно в три раза меньше, чем в популяции, что объективно указывает на невысокую обращаемость и трудности диагностики ОКР [15].

В связи с этим информирование врачей психиатрического профиля, в первую очередь неврологов и врачей общей практики, имеет большое значение для улучшения диагностики и более оптимального ведения пациентов с ОКР.

Клиническая картина

По определению ОКР характеризуется сочетанием тягостных систематически повторяющихся навязчивых мыслей (обсессий) и действий, которые направлены на снижение выраженности дискомфорта, связанного с мыслями. Схематичное изображение связи обсессий и компульсий в рамках так называемого ОКР-цикла представлено на рис. 1. Негативные эмоции, ассоциированные с обсессиями, достаточно многообразны и помимо традиционно упоминаемой тревоги могут также включать чувство стыда, раз-

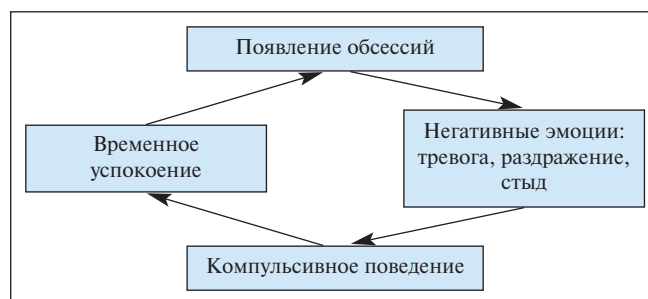


Рис. 1. «ОКР-цикл» (по [17])
Fig. 1. “Obsessive-compulsive disorder (OCD) cycle”
(according to [17])

дражения, недифференцированного дискомфорта и т. д. Клиническая тяжесть и влияние на функционирование пациента в первую очередь связаны с длительностью периода, который отделяет временное успокоение от повторного появления обсессий: он может как быть очень длительным у пациентов с эпизодическими навязчивостями, так и практически отсутствовать при тяжелом ежедневном ОКР [16].

Диагноз ОКР устанавливается при соответствии состояния пациента следующим трем критериям:

- наличие стойких обсессий и/или компульсий;
- обсессии и компульсии занимают много времени (более 1 ч в день) или приводят к значительному дистрессу либо выраженным нарушениям по меньшей мере в одной из важных сфер функционирования;
- симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, ишемического инсульта базальных ганглиев), не являются следствием воздействия на центральную нервную систему психоактивных веществ или лекарственных средств (например, амфетамина), включая эффекты отмены.

Помимо этого, нужно подчеркнуть несколько типичных клинических особенностей ОКР. Так, следует учитывать, что при ОКР навязчивые действия не сопряжены напрямую с получением удовольствия, что позволяет дифференцировать их от расстройств влечений. Тем не менее многие пациенты сообщают, что навязчивые действия сопряжены с выраженными положительными эмоциями из-за прекращения тягостной тревоги или чувства внутреннего напряжения.

В свою очередь, обсессии могут быть диагностированы лишь в том случае, если они носят эгодистонный характер (воспринимаются как нечто чуждое и тягостное, а не как неотъемлемая часть психики). Так, совершенно необоснованна диагностика ОКР у пациента, который считает вполне здоровой предосторожностью проверку газовой плиты перед каждым выходом из дома.

Традиционное определение обсессий предполагает наличие у пациента критического отношения к ним, однако клиническая практика и результаты исследований свидетельствуют в пользу того, что степень критичности к ним может варьировать в значительной степени. При этом степень критичности к обсессиям может колебаться как от пациента к пациенту, так и у одного пациента в зависимости от выраженности тревоги¹.

¹Понимание концепции критичности при ОКР в МКБ-11 см. далее.

Содержание obsessions и внешние проявления компульсивного поведения настолько многообразны, что с трудом поддаются полному описанию даже в рамках специализированных учебников и монографий. Существует несколько подходов к категоризации навязчивостей, из которых чаще всего используется деление на четыре основных типа (табл. 1). Следует учитывать, что выделенные типы легко сочетаются друг с другом, а также формируют переходные варианты.

Коморбидность с другими психическими расстройствами

ОКР часто демонстрирует высокую коморбидность с другими психическими расстройствами – в масштабных эпидемиологических исследованиях было показано, что в течение жизни 90% пациентов с ОКР страдали по меньшей мере еще от одного психического заболевания. Наиболее часто с ОКР сочетаются тревожные расстройства (около 75% коморбидности), аффективные расстройства (65% коморбидности), расстройства импульс-контроля (50% коморбидности) и зависимость от психоактивных веществ (40%) [5].

Кроме того, была показана коморбидность ОКР с расстройствами пищевого поведения (17%), синдромом Туретта (до 80% пациентов с синдромом Туретта страдают ОКР) и шизофренией (около 12% пациентов с ОКР), что может как увеличивать обращаемость за медицинской помощью, так и усложнять диагностику ОКР [6, 20]. Наконец, значимой проблемой является высокая распространенность бессонницы у пациентов с ОКР. В ряде масштабных исследований было показано, что клинически очерченная инсомния отмечается приблизительно у 40% всех пациентов с ОКР, причем сопоставимые результаты были получены как у взрослых пациентов, так и в педиатрической популяции [21].

В большом числе исследований было показано, что пациенты с ОКР могут обращаться за помощью в первую очередь в связи с коморбидными расстройствами (в том

числе бессонницей), что обязывает врачей разного профиля более интенсивно расспрашивать пациентов о наличии у них ОКР.

Обсессивно-компульсивный спектр в МКБ-11

Переход к использованию Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) привел к существенному изменению подходов к пониманию ОКР и диагностике данного расстройства. Анализ диагностических критериев позволил выделить три наиболее важные тенденции, отличающие МКБ-11 от более ранних диагностических систем.

Во-первых, ОКР было выведено из категории тревожных расстройств и обрело нозологическую самостоятельность. Справедливость такого подхода подтверждается целым рядом аргументов – феноменологических, клинических, нейробиологических, терапевтических. Было показано, что наличие тревоги при ОКР не обязательно, а негативные эмоции, связанные с наличием obsessions, гораздо шире и могут описываться в гораздо более широких терминах – как чувство раздражения, стыда и др. В свою очередь, для тревожных расстройств не характерно наличие систематически повторяющегося поведения, являющегося одной из неотъемлемых черт ОКР [22]. Кроме того, было показано, что дисфункция нейрональных контуров при ОКР топически существенно отличается от таковой при тревожных расстройствах – важнейшим звеном патогенеза ОКР является патологическая активация орбитофронтальной коры и усиление ее функциональных связей с субталамическим ядром и скорлупой, несвойственные тревожным расстройствам [23]. Наконец, несмотря на сходство основных подходов к терапии [когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве средств первой линии], тревожные расстройства и ОКР лечатся по-разному – отличаются методики в структуре КПТ, дозы СИОЗС, длительность терапии и стратегии преодоления резистентности [24].

Во-вторых, ОКР не только было выделено как отдельное расстройство, но и выступило в качестве базы для создания группы психических расстройств – так называемого обсессивно-компульсивного спектра. Туда были отнесены расстройства, которые формально не соответствуют диагностическим критериям ОКР, однако обнаруживают в своей клинической картине черты повторяемости и навязчивого поведения и имеют сходные нейровизуализационные параметры. Основные расстройства, отнесенные в МКБ-11 к спектру ОКР, представлены в табл. 2. Фактически такое расширение привело к тому, что в рамках ОКР сейчас ведущие мировые эксперты рассматривают значительную часть психических расстройств, которые часто наблюдаются

Таблица 1. Основные клинические варианты ОКР (по [4, 18, 19])

Table 1. Main clinical variants of OCD (according to [4, 18, 19])

Содержание ОКР	Типичные obsessions	Типичные компульсии
Загрязнение	Обеспокоенность наличием грязи, нечистот и/или болезнетворных агентов	Мытье рук и тела. Обработка тела и окружающих предметов санитайзером. Частые уборки
Сомнение и вред	Опасение по поводу совершенных действий, которые могут принести вред пациенту или окружающим	Перепроверки (двери, газовая плита и т. д.). Фиксирование правильно совершенных действий при помощи фото и видео
Табуированные и аморальные мысли	Навязчивые мысли и образы сексуального, агрессивного или религиозного характера	Множественное повторение действий. Молитвы. Предохранительные мероприятия – запирание окон, избегание колющих предметов
Симметрия и порядок	Обеспокоенность симметричным или «правильным» расположением предметов	Перекалывание и упорядочивание вещей. Навязчивый счет

ся вне рамок психиатрической сети; в первую очередь речь идет об ипохондрическом и дисморфическом расстройствах [25]. Кроме того, важным следствием присоединения обсуждаемых расстройств к спектру ОКР является лучшее понимание их патогенеза и оптимизация подходов к терапии. Общность патогенеза указывает на то, что при расстройствах данного спектра будут также эффективны КПТ и СИОЗС, что подтверждается результатами клинических исследований [26].

В-третьих, для всех расстройств обсессивно-компульсивного спектра было введено понятие и спецификатор «с низкой или отсутствующей критикой». Тем самым была задана тенденция к существенному расширению диагностики ОКР за счет расстройств, которые ранее неверно квалифицировались как патология бредового регистра. Клиницистам давно известен тот факт, что при выраженной симптоматике пациенты с ОКР могут демонстрировать достаточно низкую критику к имеющимся симптомам и полное отсутствие сомнений в правдивости своих опасений [27–29]. В связи с этим возможно неверное установление диагноза и назначение неправильной терапии (высокие дозы антипсихотиков в отсутствие СИОЗС). Так, согласно МКБ-11, даже при полной убежденности пациента в правдивости его опасений (наличие бактерий на руках, неисправимого дефекта внешности и т. д.) и соответствии состояния остальным критериям следует ставить диагноз расстройства обсессивно-компульсивного спектра. В частности, это привело к фактической деконструкции ранее широко используемого термина «соматический бред»

(подтип хронического бредового расстройства, все симптомы которого касаются телесной сферы пациента) и изменению подходов к ведению пациентов, ранее имевших такой диагноз [30].

Диагностика расстройств обсессивно-компульсивного спектра

В связи с высокой коморбидностью и недостаточной выявляемостью ОКР клиницистам следует более активно проводить скрининг на предмет наличия данного расстройства. В отличие от депрессивных и тревожных расстройств, для ОКР в настоящее время отсутствуют кратчайшие валидизированные шкалы оценки (такие, например, как PHQ-2 для депрессии и GAD-2 для тревожных расстройств), однако ряд авторов предлагают краткие чек-листы или опросники, позволяющие идентифицировать его.

Скрининговые вопросы, позволяющие заподозрить ОКР [31]

Часто ли Вы перемываете руки или тело целиком?

Часто ли Вы перепроверяете различные свои действия?

Есть ли у Вас мысли, которые беспокоят Вас и от которых Вы хотели бы избавиться, но не можете?

Нельзя ли сказать, что Ваша повседневная активность занимает слишком много времени и Вы не можете в срок сделать какие-либо обыденные вещи?

Вы обеспокоены тем, чтобы все вещи были на своем месте и испытываете выраженное беспокойство из-за беспорядка?

В случае если хотя бы на один вопрос дан утвердительный ответ и описанные симптомы доставляют пациенту дискомфорт, следует проводить детальный расспрос на предмет наличия у него ОКР.

В том случае, если пациент ответил положительно на скрининговые вопросы, целесообразно переходить к расспросу пациента и уточнению клинических характеристик ОКР в соответствии с диагностическими критериями и описанными выше основными типами.

В процессе расспроса возникает необходимость дифференцировать спектр ОКР от тревожных расстройств, что возможно при тщательном проведении диагностического интервью. Общий алгоритм дифференциальной диагностики с тревожными расстройствами представлен на рис. 2.

Диагностический поиск в отношении наличия ОКР следует проводить у всех пациентов с тиками, что связано не только с высокой распространенностью ОКР, но и с возможным наличием комбинированного расстройства, так называемого тик-ассоциированного ОКР. При данном расстройстве тики фактически выполняют функцию компульсивного поведения в ответ на навязчивые мысли [32].

Терапия расстройств обсессивно-компульсивного спектра

Первой линией терапии ОКР, согласно ведущим мировым клиническим рекомендациям, считаются КПТ и/или использование СИОЗС, причем изолированное применение

Таблица 2. *Расстройства обсессивно-компульсивного спектра по МКБ-11*
Table 2. *Disorders of the obsessive-compulsive spectrum according to ICD-11*

Расстройство обсессивно-компульсивного спектра	Клиническая характеристика
Дисморфическое расстройство	Стойкая озабоченность своим внешним видом, убежденность в собственном уродстве. Повторяющиеся попытки замаскировать дефект внешности или скорректировать его хирургически
Патологическая озабоченность собственным запахом	Убежденность в том, что от тела исходит неприятный для окружающих запах. Попытки замаскировать его при помощи парфюма, избегание нахождения в замкнутом пространстве с другими людьми
Ипохондрия	Навязчивые страхи по поводу возможного наличия хронического или жизнеугрожающего заболевания. Повторяющиеся визиты к врачам или прохождение обследований
Патологическое накопительство	Накопление ненужных вещей или мусора, приводящее к захламлению места жительства
Патологические телесно-направленные повторяющиеся действия	Повторяющиеся действия, сопряженные с незначительным повреждением кожи, ее придатков или слизистых оболочек — выдергивание волос, кусание губ, раздирание кожи

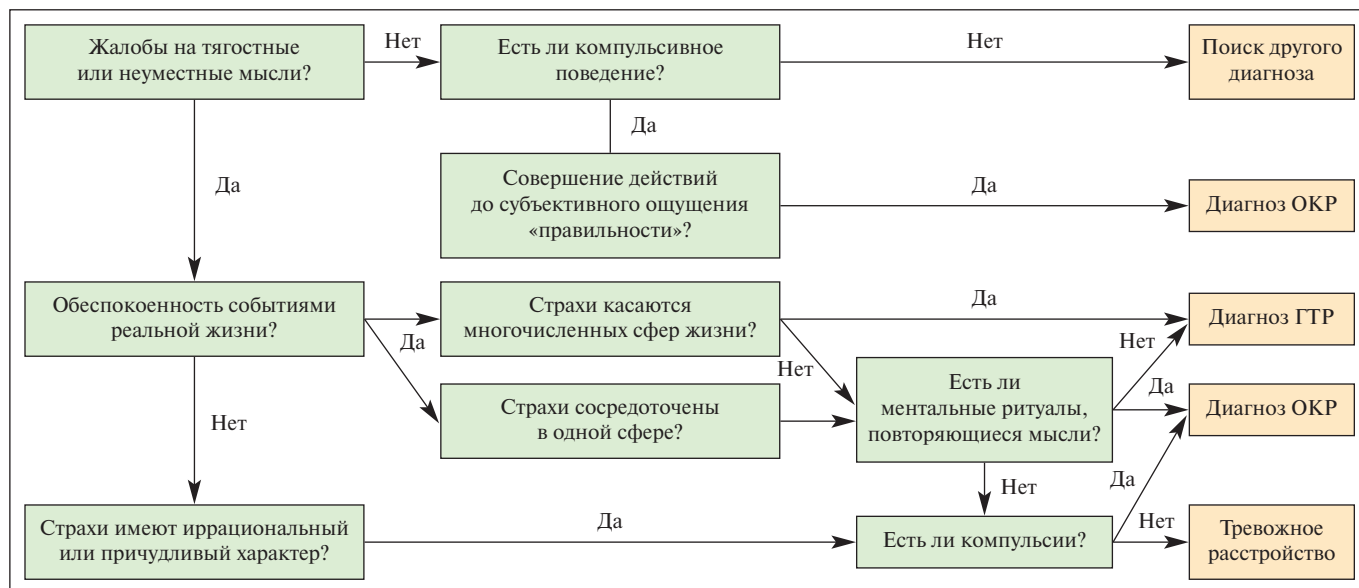


Рис. 2. Алгоритмы дифференциальной диагностики ОКР. ГТР – генерализованное тревожное расстройство
 Fig. 2. Algorithms for the differential diagnosis of OCD

ние КПТ более приемлемо у пациентов с легким ОКР, в то время как в более тяжелых случаях рекомендуется комбинировать КПТ с СИОЗС или другими лекарственными препаратами [18, 24, 33, 34]. Обсуждение КПТ находится вне рамок данного обзора, в связи с чем далее подробнее рассмотрим фармакотерапию ОКР.

Применение СИОЗС при ОКР имеет ряд особенностей, существенно отличающих терапевтическую стратегию от таковой при тревожных расстройствах. Во-первых, дозы СИОЗС должны быть более высокими – ближе к верхней границе терапевтического диапазона, представленной в инструкции. Во-вторых, для получения удовлетворительного результата обычно требуется более длительное лечение. Так, рекомендации Американского общества психиатров указывают на необходимость приема СИОЗС на протяжении по меньшей мере 12 нед, из которых в течение 6 нед доза СИОЗС должна быть максимальной [34].

В ряде метаанализов было показано, что все существующие СИОЗС демонстрируют сопоставимый профиль эффективности в отношении ОКР, однако между ними существует довольно много различий в отношении переносимости и дополнительных фармакологических эффек-

тов, поэтому выбор СИОЗС не должен быть случайным, а должен опираться на детальный анализ нужд пациента и фармакологический профиль препарата [35]. Особенно актуальными эти аспекты становятся в свете хронического течения ОКР, необходимости длительной терапии в высоких дозах, что невозможно без адекватной приверженности.

В связи с этим большой интерес представляет один из СИОЗС – флувоксамин. Данный препарат помимо основного серотонинергического эффекта обладает также по меньшей мере двумя дополнительными свойствами. Во-первых, флувоксамин является мощным агонистом сигма-1-рецепторов, что существенно повышает его противотревожные свойства, тем самым уменьшая риск провокации тревоги в первые дни терапии и усиливая эффект при ОКР. Во-вторых, флувоксамин обладает способностью блокировать цитохром 1A2 в печени, важнейшим эффектом чего (у пациента, не принимающего другие лекарства) становится повышение уровня мелатонина [36]. Последний механизм хорошо объясняет знакомую клиницистам способность флувоксамина улучшать сон без значимой седации, что отличает флувоксамин от других СИОЗС. Важность этого эффекта становится еще более

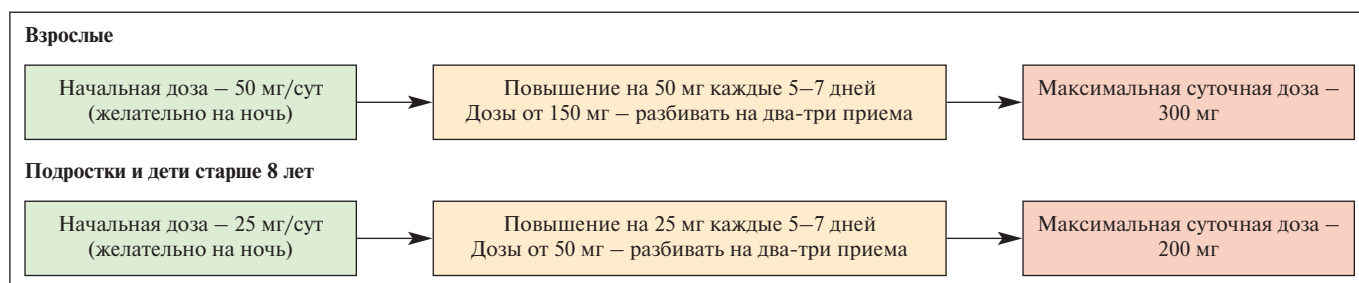


Рис. 3. Алгоритм назначения флувоксамина при ОКР
 Fig. 3. Algorithm for prescribing fluvoxamine in OCD

очевидной в свете представленных выше данных о коморбидности ОКР с нарушениями сна, в том числе в детской популяции [21].

Еще одним важным достоинством флувоксамина является хорошо зарегистрированная эффективность и безопасность в детской популяции (дети старше 8 лет), что делает его одним из немногих препаратов, которые допустимо назначать этой категории пациентов.

Дозирование флувоксамина имеет ряд особенностей, которые следует учитывать для максимально эффективного применения препарата. Так, с учетом имеющихся клинических рекомендаций [24, 33, 34] флувоксамин при ОКР следует назначать в высоких дозах, при хорошей переносимости оптимальной будет доза 300 мг/сут (у детей с ОКР – 200 мг/сут). При этом наращивать дозу препарата следует постепенно, причем общую дозу целесообразно разбивать на два-три приема в связи с достаточно коротким периодом полувыведения данного препарата. Схематично алгоритм назначения флувоксамина при ОКР представлен на рис. 3.

Подходы к лечению резистентного² ОКР достаточно многообразны, однако в целом имеют гораздо более низкий уровень доказательности, нежели терапия СИОЗС. В связи с этим рекомендуется переходить к комбинированным лекарственным стратегиям лишь в том случае, если была убедительно доказана неэффективность нескольких СИОЗС в достаточной дозе. Среди стратегий преодоления резистентности традиционно упоминаются перевод на кломипрамин, в том числе вводимый внутривенно, присоединение атипичного антипсихотика в небольшой дозе или глутаматергического препарата (мемантин, ламотриджин или топирамат), а также нейромодуляция при помощи транскраниальной магнитной стимуляции или нейрохирургические операции [4, 38].

Суммируя указанное выше, целесообразно привести перечень наиболее распространенных ошибок при терапии ОКР, которые существенно ухудшают прогноз у данной группы пациентов.

²Единого определения резистентного ОКР до сих пор не выработано, но большинство специалистов понимают под этим термином расстройство, при котором не произошло ответа на два-три адекватных по длительности и дозам курса разных СИОЗС [37].

Распространенные ошибки при ведении пациентов с расстройствами обсессивно-компульсивного спектра [1, 4, 39]

- Использование малых и средних терапевтических доз СИОЗС.
- Недостаточная длительность курса терапии (менее 6 мес), приводящая к ошибочному мнению о неэффективности терапии.
- Назначение кломипрамина до того, как была доказана неэффективность нескольких СИОЗС.
- Лечение только при помощи психофармакотерапии без использования КПТ.
- Госпитализация в стационар пациента без признаков резистентности или угрозы для его жизни и здоровья.
- Назначение антипсихотиков в высоких дозах.
- Назначение антипсихотиков без предшествующего неэффективного курса СИОЗС.
- Использование дополнительных препаратов без доказанной эффективности при ОКР, например солей вальпроевой кислоты или лития.

Заключение

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра являются широко распространенной и выражено влияющей на качество жизни группой заболеваний, однако они диагностируются гораздо хуже, нежели тревожные и депрессивные расстройства. В связи с высокой коморбидностью пациенты с расстройствами спектра ОКР зачастую попадают в поле зрения врачей в связи с сопутствующими жалобами, что повышает значимость эффективного скрининга этой группы расстройств. В настоящее время доступно большое число терапевтических тактик для лечения ОКР, однако золотым стандартом остаются препараты класса СИОЗС. Сопоставимая эффективность и существенные различия в переносимости заставляют дифференцированно подходить к выбору препарата с учетом потребностей пациента и сопутствующего профиля симптомов. В связи с оптимальным профилем эффективности и переносимости флувоксамин может являться препаратом выбора в терапии ОКР как у взрослых, так и у подростков и детей в возрасте от 8 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Text Revision: DSM-5-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
2. Mental Health: Facing the Challenges, Building Solutions: Report from the WHO European Ministerial Conference. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005. 181 p.
3. Veloso P, Piccinato C, Ferrao Y, et al. Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients. *Compr Psychiatry*. 2018;86:82-90. doi: 10.1016/j.comppsy.2018.07.007
4. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 1;5(1):52. doi: 10.1038/s41572-019-0102-3
5. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63. doi: 10.1038/mp.2008.94
6. Mayerovitch JI, du Fort GG, Kakuma R, et al. Treatment seeking for obsessive-compulsive disorder: role of obsessive-compulsive disorder symptoms and comorbid psychiatric diagnoses. *Compr Psychiatry*. 2003;44(2):162-8. doi: 10.1053/comp.2003.50005
7. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, et al. Treatment seeking by individuals with obsessive-compulsive disorder from the british psychiatric morbidity survey of 2000. *Psychiatr Serv*. 2007;58(7):977-82. doi: 10.1176/ps.2007.58.7.977
8. Costa DLDC, de Campos AP, Pereira CAB, et al. Latency to treatment seeking in patients with obsessive-compulsive disorder: Results from a large multicenter clinical sample. *Psychiatry Res*. 2022;312:114567. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114567
9. Ziegler S, Bednasch K, Baldofski S, Rummel-Kluge C. Long durations from symptom onset to diagnosis and from diagnosis to treatment in obsessive-compulsive disorder: A retrospective self-report study. *PLoS One*. 2021 Dec 13;16(12):e0261169. doi: 10.1371/journal.pone.0261169

10. Nestadt G, Samuels JF, Romanoski AJ, et al. Obsessions and compulsions in the community. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(4):219-24. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01504.x
11. Fireman B, Koran LM, Leventhal JL, Jacobson A. The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1904-10. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1904
12. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(12):1094-9. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800360042006
13. Kendrick T, Peveler R. Guidelines for the management of depression: NICE work? *Br J Psychiatry.* 2010;197(5):345-7. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074575
14. Ахалкин РВ, Маслова МА. Когнитивные нарушения при неписихотических депрессивных расстройствах. *Российский психиатрический журнал.* 2015;(1):43-50. [Akhapkin RV, Maslova MA. Cognitive impairments in non-psychotic depressive disorders. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry.* 2015;(1):43-50 (In Russ.).]
15. Veldhuis J, Dieleman JP, Wohlfarth T, et al. Incidence and prevalence of “diagnosed OCD” in a primary care, treatment seeking, population. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):85-92. doi: 10.3109/13651501.2011.617454
16. Волель БА, Петелин ДС, Ахалкин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82 [Volel BA, Petelin DS, Akhapkin RV, Maljutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82 (In Russ.).]
17. Rees CS, Anderson RA, Kane RT, Finlay-Jones AL. Online Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: Preliminary Results of the “OCD? Not Me!” Self-Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Program for Young People. *JMIR Ment Health.* 2016 Jul 5;3(3):e29. doi: 10.2196/mental.5363
18. Волель БА. Современные психофармакологические подходы в лечении обсессивно-компульсивных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2002;(3):104-6. [Volel BA. Modern psychotherapeutic methods of treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychotherapy.* 2002;(3):104-6 (In Russ.).]
19. Белова НА, Колоцкая ЕВ. Феномен «моральной мизофобии» в клинике шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(6):13-7. [Belova NA, Kolyutskaya EV. Moral mysophobia phenomenon in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(6):13-7 (In Russ.).]
20. Sharma LP, Reddy YCJ. Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder. *Indian J Psychiatry.* 2019 Jan;61(Suppl 1):S140-S148. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_527_18
21. Sevilla-Cermeno L, Andren P, Hillborg M, et al. Insomnia in pediatric obsessive-compulsive disorder: prevalence and association with multimodal treatment outcomes in a naturalistic clinical setting. *Sleep Med.* 2019 Apr;56:104-10. doi: 10.1016/j.sleep.2018.12.024. Epub 2019 Jan 30.
22. Pinciotti CM, Riemann BC, Abramowitz JS. Intolerance of uncertainty and obsessive-compulsive disorder dimensions. *J Anxiety Disord.* 2021;81:102417. doi: 10.1016/j.janxdis.2021.102417
23. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(6):619-29. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.173
24. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2023;24(2):79-117. doi: 10.1080/15622975.2022.2086295
25. Dingemans AE, Volkmer SA, Mulken S, et al. The obsessive-compulsive spectrum: A network analysis. *Psychiatry Res.* 2022;308:114351. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114351
26. Ravindran AV, da Silva TL, Ravindran LN, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a review of the evidence-based treatments. *Can J Psychiatry.* 2009;54(5):331-43. doi: 10.1177/070674370905400507
27. Стась СЮ. Обсессии контрастного содержания (аспекты коморбидности с расстройствами бредового регистра). *Психиатрия (научно-практический журнал).* 2007;(2):7-15. [Stas' SYu. Contrast content obsessions and aspects of comorbidity with delusional disorders. *Psikhiatriya (nauchno-prakticheskiy zhurnal) = Psychiatry (Research and Practice Journal).* 2007;(2):7-15 (In Russ.).]
28. Загороднова ЮБ, Колоцкая ЕВ. К проблеме обсессивного бреда. *Психиатрия.* 2009;(1-37):7-11. [Zagorodnova YuB, Kolyutskaya EV. Obsessive delusion problem. *Psikhiatriya = Psychiatry.* 2009;(1-37):7-11 (In Russ.).]
29. Guillen-Font MA, Cervera M, Puigoriol E, et al. Insight in Obsessive-Compulsive Disorder: Relationship With Sociodemographic and Clinical Characteristics. *J Psychiatr Pract.* 2021 Nov 5;27(6):427-38. doi: 10.1097/PRA.0000000000000580
30. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Mar;22(1):7-15. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/wgaebel
31. Fenske JN, Petersen K. Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2015 Nov 15;92(10):896-903.
32. Conelea CA, Walther MR, Freeman JB, et al. Tic-related obsessive-compulsive disorder (OCD): phenomenology and treatment outcome in the Pediatric OCD Treatment Study II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(12):1308-16. doi: 10.1016/j.jaac.2014.09.014
33. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment clinical guideline, 2005. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG31/chapter/1-Guidance#steps-35-treatment-options-for-people-with-ocd-or-bdd>
34. American Psychiatric Association (APA) Practice Guideline for Obsessive-Compulsive Disorder, 2007. Available from: <https://psychiatryonline.org/guidelines>
35. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010 Aug;15(8):850-5. doi: 10.1038/mp.2009.50. Epub 2009 May 26.
36. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int.* 2020 Sep 8;81(5):19ac13182. doi: 10.4088/JCP.19ac13182
37. Kayser RR. Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2020 Sep 8;81(5):19ac13182. doi: 10.4088/JCP.19ac13182
38. Рагимова АА, Петелин ДС, Кожокару АВ и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрической и психоневрологической практике: учебное пособие. Москва: Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 2019. doi: 10.12731/jouhv [Ragimova AA, Petelin DS, Kojokaru AV, et al. *Primeneniye transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii v psikhiatricheskoy i psikhonevrologicheskoy praktike: uchebnoye posobiye* [Use of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and psychoneurological practice: a textbook. Moscow: Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 2019. doi: 10.12731/jouhv (In Russ.).]
39. Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(8):1011-30. doi: 10.1016/j.cpr.2004.08.004

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.01.2023/17.03.2023/20.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Эбботт». 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 Abbott. 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.

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>
Гамирова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>
Сорокина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>
Трошина Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>
Семин С.А. <https://orcid.org/0000-0002-0061-1798>
Болтуева М.Ш. <https://orcid.org/0009-0008-8319-9970>
Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения

Локшина А.Б., Гришина Д.А., Захаров В.В.

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

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Наряду с острыми нарушениями мозгового кровообращения большое медико-социальное значение имеют и хронические цереброваскулярные заболевания, которые проявляются сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН). СКН включают в себя широкий спектр когнитивных нарушений (КН) — от субъективных КН до сосудистой и смешанной деменции. В статье рассмотрены патогенетические и клинические варианты, подходы к диагностике СКН, приведена их современная классификация. Описаны типичные для хронической сосудистой мозговой недостаточности особенности КН, такие как замедление темпа психической деятельности и нарушения лобных управляющих функций в сочетании с поведенческими и эмоциональными расстройствами. Обсуждаются вопросы лечения СКН, которое должно быть комплексным и включать коррекцию базисного сосудистого заболевания, немедикаментозные (регулярная физическая активность, отказ от курения, когнитивный тренинг) и медикаментозные методы лечения, направленные на улучшение когнитивных функций. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии КН, включая использование препарата Целлекс®.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; умеренные сосудистые когнитивные нарушения; нейропротективная терапия; Целлекс®.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):106–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113

Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment

Lokshina A.B., Grishina D.A., Zakharov V.V.

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

Vascular brain diseases are one of the leading causes of death and disability in developed countries. Along with acute disturbance of cerebral circulation, chronic cerebrovascular diseases, which manifest as vascular cognitive impairment (VCI), are of great medical and social importance. VCIs include a wide range of cognitive impairments (CI) ranging from subjective CI to vascular and mixed dementia. The article discusses pathogenetic and clinical variants, approaches to the diagnosis of VCIs, and provides their modern classification. The features of CI, typical for chronic cerebrovascular insufficiency, are described, such as a slowdown in the rate of mental activity and disorders of frontal executive functions in combination with behavioral and emotional disorders. The issues of treatment of VCI are discussed, which should be comprehensive and include correction of the underlying vascular disease, non-drug (regular physical activity, smoking cessation, cognitive training) and drug treatments aimed at improving cognitive functions. The possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of CI, including the use of Cellex®, are shown.

Keywords: cognitive impairment; vascular cognitive impairment; vascular dementia; mild vascular cognitive impairment; neuroprotective therapy; Cellex®.

Contact: Anastasia Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):106–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113

Классификация, эпидемиология

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. Под термином «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) понимается снижение когнитив-

ных функций (КФ) с индивидуального преморбидного уровня вследствие инсульта или хронического цереброваскулярного заболевания. СКН включают сосудистую деменцию и менее тяжелые нарушения КФ сосудистой этиологии. Причинами СКН могут быть любые заболевания сер-

дечно-сосудистой системы, которые приводят к инсультам или к хроническому прогрессирующему поражению мозга. В подавляющем большинстве случаев СКН развиваются у лиц пожилого возраста [1–6].

Согласно эпидемиологическим данным, удельный вес сосудистой патологии головного мозга в общей структуре деменций составляет около 15% [7]. В списке самых распространенных причин нейрокогнитивных расстройств выраженные СКН делят второе-третье место с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), уступая лишь болезни Альцгеймера (БА). В канадском исследовании здоровья и старения распространенность СКН, не достигающих степени деменции, в возрасте 65–84 лет была выше, чем распространенность сосудистой деменции. Уровень смертности у пациентов с СКН был аналогичен таковому у пациентов с БА [8].

По данным специализированного амбулаторного приема лаборатории памяти клиники нервных болезней Сеченовского Университета, частота СКН составила 15% у пациентов с деменцией и 69% у пациентов с недементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями (КН) [9, 10]. Это свидетельствует о широкой распространенности сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

Согласно диагностическим критериям Американской кардиологической ассоциации / Американской ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association / American Stroke Association, АНА/АА), выделяют два основных патогенетических варианта СКН: постинсультный и так называемый подкорковый вариант. О постинсультном варианте СКН свидетельствует «четкая временная связь между сосудистым событием и развитием КН». В реальной практике «четкой временной связью» считается период менее 3–6 мес между инсультом и установлением диагноза КН. О подкорковом варианте СКН свидетельствует наличие выраженной сосудистой подкорковой патологии при нейровизуализации (лейкоареоз, инфаркты или микрокровоизлияния в области базальных ганглиев) и соответствие качественных особенностей и выраженности КН этим патологическим изменениям [3].

Основной причиной подкоркового варианта СКН, т. е. хронического прогрессирующего не связанного с перенесенными инсультами сосудистого поражения мозга, является церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов [11–13]. В нашей стране большинство пациентов с ЦМА в реальной практике получают диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия мозга» [13–17]. В настоящее время ведущие отечественные эксперты пришли к единому мнению, что только наличие СКН служит клиническим основанием для диагностики хронического цереброваскулярного заболевания [17]. Клиническое значение ЦМА заключается в том, что без должной терапии и контроля сосудистых факторов риска она может привести к повторным инсультам, когнитивному снижению, формированию других неврологических нарушений и в конечном итоге – к потере независимости в повседневной жизни. По данным некоторых исследований, ЦМА является причиной каждого пятого инсульта [18].

В последние годы появляется все больше свидетельств того, что механизмами формирования хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга являются: эндотелиальная дисфункция, нарушение проница-

емости гематоэнцефалического барьера, локальные асептические воспалительные изменения и хроническая гипоперфузия [19, 20]. В зависимости от комбинации данных процессов, генетических предпосылок и имеющихся сосудистых факторов риска в головном мозге преобладают ишемические или геморрагические изменения. Видимым результатом указанных изменений становится сосудистая лейкоэнцефалопатия, которая проявляется очаговыми или диффузными изменениями МР-сигнала от белого вещества. Наблюдается повышение интенсивности МР-сигнала в T2- и FLAIR-режимах при нормальной или пониженной интенсивности сигнала в T1-режиме. Обычно эти изменения сочетаются с лакунарными кистами в результате окклюзии мелких сосудов и острой локальной ишемии [13, 21, 22].

Диагностика и клинические особенности СКН

КН по лобному типу той или иной степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев наличия и тяжести сосудистого поражения головного мозга [4–6, 9–11, 15–18, 23–26]. Сосудистую природу КН можно верифицировать с помощью методов нейровизуализации. При этом магнитно-резонансная томография является более чувствительным и специфичным методом, чем компьютерная томография, так как позволяет подробно рассмотреть структурные изменения белого вещества, церебральные микрокровоизлияния и отложения гемосидерина [13, 21, 22].

В настоящее время нейровизуализационные признаки ЦМА, в соответствии с общепризнанными международными рекомендациями (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE), включают в себя [13, 22]:

- 1) лакунарные кисты предположительно сосудистого происхождения;
- 2) «свежие» лакунарные инфаркты, без образования кисты;
- 3) гиперинтенсивность белого вещества предположительно сосудистого происхождения;
- 4) расширение периваскулярных пространств;
- 5) церебральные микрокровоизлияния;
- 6) вторичную церебральную атрофию.

Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков должно послужить основанием для поиска причины ЦМА и диагностики базисного сосудистого заболевания.

Проведение нейровизуализации наряду с нейропсихологическим обследованием является необходимым для достоверной диагностики СКН, которые представляют собой весьма разнородные по этиологии, патогенезу и клинической картине состояния. Наиболее важные для диагноза (индикаторные) клинические симптомы субкортикального варианта СКН отражены в таблице.

В 2016 г. группой экспертов из 27 стран разработаны диагностические критерии и классификация СКН – VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study), в 2017 г. в нее были внесены дополнительные изменения [27, 28]. На рисунке представлена данная современная классификация СКН.

Согласно классификации VICCCS, СКН разделяются на выраженные и умеренные. Термин «выраженные КН» в настоящее время широко используется в качестве

синонима прежнего термина «деменция». Например, в таком значении этот термин используется в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, Fifth Edition, DSM-V) [29]. При выраженных КН имеющиеся когнитивные трудности препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного» (в оригинале – “легкого”, англ. mild) нейрокогнитивного расстройства», при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены.

Максимально ранняя диагностика СКН важна как для профилактики сосудистой и нейродегенеративной деменции, так и для предотвращения инсультов и других острых сосудистых эпизодов и вторичной профилактики прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Во-первых, СКН нередко бывают первым проявлением цереброваскулярной патологии, до развития инсультов и других неврологических нарушений. Более того, СКН могут быть одним из первых проявлений сердечно-сосудистых заболе-

ваний в целом, например «асимптомной» артериальной гипертензии. Во-вторых, при цереброваскулярных заболеваниях прогрессирование КН не является неизбежным, оно может быть предотвращено при адекватном лечении основного сердечно-сосудистого заболевания.

Лечение СКН

Лечение КН любой этиологии проводится как медикаментозными, так и немедикаментозными методами.

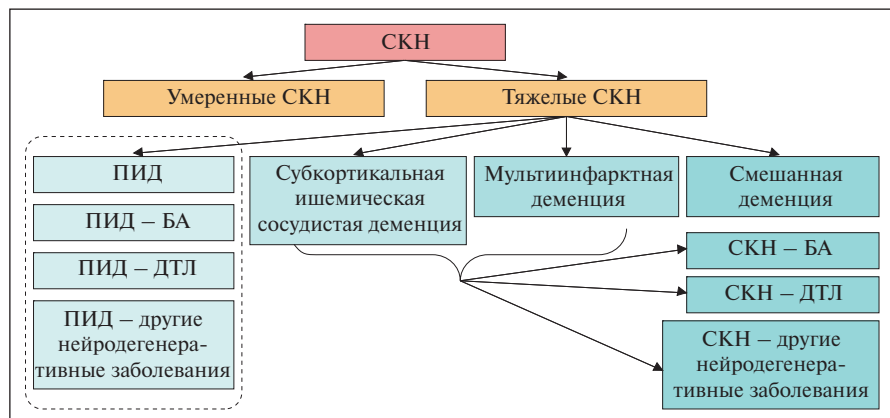
Немедикаментозные методы лечения СКН включают: рациональное питание, борьбу с избыточной массой тела, отказ от вредных привычек, умеренные физические и интеллектуальные нагрузки. Во многих исследованиях было показано, что физические упражнения умеренной интенсивности благоприятно влияют на КФ и замедляют темпы прогрессирования КН. Предполагается, что в основе нейропротективного эффекта физической активности лежит уменьшение массы тела, снижение уровня артериального давления, повышение толерантности тканей к глюкозе, увеличение кровоснабжения головного мозга, а также стимуляция выработки церебральных нейротрофических факторов. В метаанализе S. Guuge и соавт. [30] были проанализированы результаты 45 проспективных наблюдений длительностью от 1 года до 28 лет, в которых участвовало более 117 тыс. пациентов. Было установлено, что физическая активность связана со значимым снижением риска деменции на 21–24%. Следует отдавать предпочтение аэробным физическим упражнениям, например скандинавской ходьбе или плаванию [30, 31].

В качестве возможной стратегии предотвращения развития или снижения темпов прогрессирования КН обсуждается оптимизация питания. В рандомизированном исследовании PREDIMED 522 пациента с высоким риском сосудистых событий наблюдались в течение 6,5 года. Было показано, что диета с включением в рацион оливкового масла или орехов способствует замедлению темпов когнитивного снижения функций по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и тесту рисования часов [32]. Одновременно наблюдалось снижение риска инсульта и других сосудистых событий [33].

Большое значение в профилактике развития и прогрессирования КН имеет интеллектуальная активность, например в виде специальных программ для тренировки памяти и внимания (когнитивный тренинг). Эффективность когнитивного тренинга основана на способности головного мозга создавать новые нейрональные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохра-

*Наиболее важные для диагностики (индикаторные) клинические симптомы субкортикального варианта СКН
The most important (indicative) clinical symptoms for the diagnosis of subcortical variant of VCI*

КФ	Поведение	Неврологический статус
Брадифрения	Депрессия	Нарушение походки и постуральной устойчивости (лобная атаксия, сосудистый паркинсонизм нижней половины тела)
Колебания концентрации внимания (флуктуации)	Эмоциональная лабильность	Псевдобульбарный синдром
Нарушение управляющих функций (снижение интеллектуальной гибкости, персеверации, импульсивность)	Раздражительность	Тазовые расстройства (императивные позывы, недержание мочи)
Нарушение памяти по типу недостаточности воспроизведения	Апатия	
Конструктивная диспраксия		



Типы СКН (по VILCCS-2 [27]). ПВД – постинсультная деменция
Types of VCI (according to VILCCS-2 [27])

нить на более долгий срок когнитивные способности пациента. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с недементными КН, а также при легкой деменции [34, 35].

Наибольший эффект в отношении профилактики развития и прогрессирования недементных КН может быть достигнут путем воздействия сразу на несколько факторов риска. Об этом свидетельствует Финское гериатрическое интервенционное исследование для профилактики когнитивных нарушений и нетрудоспособности (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, FINGER), в которое было включено 1260 человек в возрасте от 60 до 77 лет. Пациенты были рандомизированы в активную группу, в которой активно проводились физические упражнения, когнитивный тренинг, планирование питания, регулярные измерения артериального давления, массы тела, окружности талии, и контрольную группу, которая получала только общие советы по ведению здорового образа жизни. Через два года активная группа значимо превосходила контрольную по показателям темпа познавательной деятельности, внимания и управляющей функции. Следует подчеркнуть, что это как раз те когнитивные домены, которые обычно оказываются вовлечены при цереброваскулярном заболевании [36]. В исследовании А.А. Киндаровой и соавт. [37] 41 пациент с умеренным КН получал когнитивно-моторный тренинг (ежедневная физическая активность не менее 6000 шагов, когнитивный тренинг 30–60 мин). Через 1,5 мес отмечалось значимое уменьшение выраженности КН, которое сохранялось в течение 3 мес наблюдения. Наибольшая положительная динамика была отмечена в отношении показателей внимания, памяти, уменьшилась выраженность депрессии.

Медикаментозное лечение СКН в первую очередь направлено на базисное сосудистое заболевание — артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и др. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений того, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия значимо уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте. Результаты метаанализа, объединившего шесть крупных международных рандомизированных клинических исследований, показали, что на фоне антигипертензивной терапии наблюдается значимое замедление темпа прогрессирования КН, которое определялось как снижение результата КШОПС на 3–4 балла и более. Этот эффект не зависел от класса используемых лекарственных средств [38]. Менее изучена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [39, 40]. Однако антитромбоцитарные и гиполипидемические препараты по соответствующим показаниям должны назначаться для профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

Выбор терапии СКН определяется их тяжестью. При деменции препаратами первой линии являются мемантин и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы. На фоне применения данных препаратов отмечается уменьшение выраженности как когнитивных, так и других нервно-психических расстройств. Профиль их безопасности и побочных эффектов в целом аналогичен таковому для БА [41–44].

При недементных СКН широко используются препараты с вазоактивными и нейрометаболическими эффектами. При этом принципиальным является наличие у исполь-

зуемого препарата нейропротективных свойств. В этом отношении большой интерес вызывает пептидергический препарат Целлекс® (АО «ФАРМ-СИНТЕЗ», Россия), представляющий собой высокомолекулярный белково-пептидный комплекс, полученный из эмбриональной ткани головного мозга свиней. Он содержит биологически активные нейропептиды с молекулярной массой от 10 до 250 кДа, которые моделируют физиологические эффекты эндогенных нейротрофических факторов, таких как BDNF (brain derived neurotrophic factor), факторы роста нервов и др. В лабораторных условиях установлено, что Целлекс содержит более 1200 сигнальных молекул и биологически активных нейропептидов. Действующие вещества хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и максимально накапливаются в зоне очагового повреждения головного мозга [45–47].

На фоне приема препарата Целлекс наблюдается нормализация физиологического баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией: снижается эксайтотоксичность, связанная с повышенным выбросом глутамата и аспартата, и, напротив, повышается синтез гамма-аминомасляной кислоты. Происходит ингибирование эндогенных факторов апоптоза и локальных воспалительных реакций, торможение активности макрофагов. Применение препарата приводит к усилению антиоксидантной защиты, что, наряду с уменьшением активности местного воспаления, повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии, гипоксии и нейродегенеративного повреждения. Нейротрофические свойства Целлекса также связаны с его активирующим влиянием на процессы нейропластичности и нейрогенеза: рост дендритов и аксонов с формированием новых синапсов и в конечном итоге образованием новых функционально значимых нейрональных сетей. Биологически активные молекулы, входящие в состав препарата, способствуют миграции нейробластов к очагу поражения и их конечной дифференцировке и стимулируют ангиогенез за счет многократного ускорения пролиферации эндотелиоцитов [45–47].

В экспериментальных условиях нейропротективный и нейротрофический эффекты Целлекса были убедительно продемонстрированы на моделях неполной глобальной ишемии, ишемического и геморрагического инсульта. У экспериментальных животных, перенесших операцию (модель неполной глобальной ишемии головного мозга), препарат продемонстрировал способность повышать выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде, уменьшать область инфаркта мозга, а также улучшать функциональный исход его поражения. В другом исследовании был смоделирован двусторонний фокальный инфаркт префронтальной коры больших полушарий. При этом одна группа животных получала исследуемый препарат до инфаркта, другая — после инфаркта, а третья группа получала физиологический раствор. Было показано, что наибольшая сохранность мозгового вещества и степень восстановления неврологических функций наблюдались у экспериментальных животных, получавших лечение после церебрального инфаркта [48, 49].

Положительный эффект Целлекса в отношении когнитивных и других неврологических нарушений был также убедительно продемонстрирован в ряде исследований. Так, Д.Р. Хасановой и соавт. [50] изучалось влияние препарата

Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с двигательными и афатическими нарушениями. Пациенты (n=40; возраст от 47 до 84 лет) с ишемическим инсультом были разделены на две группы. Всем пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия согласно действующему федеральному стандарту оказания медицинской помощи больным с инсультом и занятия с логопедом. Пациентам основной группы, помимо перечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, в течение первых суток с первого часа от момента госпитализации пациента в стационар вводился препарат Целлекс подкожно в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. На фоне комплексного лечения в обеих группах к 10-му дню отмечался частичный регресс неврологического дефицита, однако в основной группе было выявлено статистически значимое улучшение речи (уменьшение выраженности афатических нарушений).

В дальнейшем клиническая эффективность Целлекса на динамику восстановления нарушенных функций в остром и раннем восстановительном периоде инсульта была подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании TSEL-IV-2013, в котором принимали участие восемь российских сосудистых центров (480 пациентов с ишемическим инсультом). Половина пациентов с первых суток ишемического инсульта получала Целлекс, другая — только базисную терапию, направленную на профилактику повторного инсульта. В группе пациентов, получавших Целлекс, были зафиксированы регресс неврологических расстройств, уменьшение выраженности КН в целом, а также дисфазических расстройств [47]. Положительный эффект препарата в отношении КФ, двигательных функций, речи и психоэмоционального состояния был показан и в ряде других работ [51–53]. По данным С.В. Котова и соавт. [54], у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии с афазией средней или тяжелой степени выраженности терапия Целлексом в дополнение к логопедическим упражнениям способствует более значительному регрессу дисфазических нарушений. Был отмечен переход тотальной афазии в парциальную, тяжелых форм — в среднетяжелые. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с семантической афазией, причем у половины из них отмечено полное восстановление речи. Есть положительный опыт применения нейропротективной терапии Целлексом и у пациентов, имеющих

речевые и двигательные нарушения, в позднем восстановительном периоде и периоде последствий инсульта [55]. В исследовании Т.А. Абусевой и соавт. [56] Целлекс назначали пациентам с умеренными СКН на фоне хронической ишемии головного мозга. У всех пациентов был острый сосудистый эпизод в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт с полным восстановлением неврологического дефицита или немой инфаркт мозга). На фоне терапии был отмечен значительный регресс КН, в первую очередь в сфере управляющих и зрительно-пространственных функций. При этом КФ у пациентов продолжали улучшаться в течение месяца после окончания терапии.

Клиническое исследование CogniCell/2018 показало достижение первичной конечной точки исследования с улучшением КФ у 47,7% пациентов, достигших нормального состояния суммарного показателя по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест; ≥ 26 баллов). Анализ вторичных конечных точек показал значимые различия с улучшением состояния КФ в группе пациентов, получавших препарат Целлекс, по шкале MoCA, Батарее тестов лобной дисфункции и снижение уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Динамика биомаркеров плазмы крови у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне терапии препаратом Целлекс показала нарастание экспрессии глиального фактора роста GDNF в течение всего исследования со снижением концентрации GFAP к концу первого курса терапии. Пациентам с хронической ишемией головного мозга и легкими или умеренными нейрокогнитивными расстройствами сосудистого генеза препарат назначают в дозе 0,1 мг/мл 1 раз в сутки подкожно в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 10 дней (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Целлекс®).

Таким образом, СКН представляют собой весьма значимую медико-социальную проблему и могут быть связаны как с острым нарушением мозгового кровообращения, так и с хронической недостаточностью кровоснабжения головного мозга. Лечение СКН должно быть комплексным и включать немедикаментозные методы лечения и терапию сердечно-сосудистых заболеваний. С патогенетической целью в лечении недементных СКН следует использовать препараты с нейропротективной и нейротрофической активностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377–83, 432–48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
2. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110–6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, 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
4. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;(21):46–53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Medititskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):46–53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.)].
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].

6. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 01.03.2023).
- [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 09.03.2022 (In Russ.)).
7. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1698-706. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8
8. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):447-51. doi: 10.1212/wnl.54.2.447
9. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30-5. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378
- [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. doi: 10.14412/2074-2711-2012-378 (In Russ.)).
10. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41
- [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)).
11. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Доступно по ссылке: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841>
- [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. Available from: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841> (In Russ.)).
12. 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
13. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91
- [Gogoleva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)).
14. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124
- [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (In Russ.)).
15. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102
- [Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 (In Russ.)).
16. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13-7. Доступно по ссылке: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144396683&partnerID=MN8TOARS>
- [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144396683&partnerID=MN8TOARS> (In Russ.)).
17. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
- [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-122021;13(1):4-12 (In Russ.)).
18. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
19. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):6-25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
20. Arba F, Leigh R, Inzitari D, et al. Blood brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2143-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000004677. Epub 2017 Oct 25.
21. Pozhidaev KA, Parfenov VA. Cognitive and Emotional Disorders in Patients with Migraine and Signs of Leukoencephalopathy. *Neurosci Behav Phys*. 2022;52:18-23. doi: 10.1007/s11055-022-01202-w
22. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
23. Гришина ДА, Локшина АБ. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54
- [Grishina DA, Lokshina AB. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54 (In Russ.)).
24. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315
- [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)).
25. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189
- [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(4):184-9 (In Russ.)).

26. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Критерии диагностики и классификация сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):131-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-131-138 [Emelin AYU, Lobzin VYu. Criteria for diagnosis and classification of vascular cognitive impairment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):131-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-131-138 (In Russ.)].
27. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(6):624-33. doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007
28. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
30. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:9016924. doi: 10.1155/2017/9016924
31. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061
32. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792
33. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389
34. Rodakowski J, Saghabi J, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003:1-16
35. Новикова МС, Захаров ВВ. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 [Novikova MS, Zakharov VV. Treatment of non-demented vascular cognitive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 (In Russ.)].
36. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
37. Киндарова АА, Фанталис Д, Преображенская ИС. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. *Медицинский совет*. 2022;16(11):18-26. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26 [Kindarova AA, Fantalis D, Preobrazhenskaya IS. Nonpharmacological treatment of cognitive impairment: cognitive training guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(11):18-26. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26 (In Russ.)].
38. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052
39. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive efunction in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010;257(1):85-90. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7
40. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al; AAA Trialists. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1198. doi: 10.1136/bmj.a1198
41. Kim JO, Lee SJ, Pyo JS. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 7;15(2):e0227820. doi: 10.1371/journal.pone.0227820. eCollection 2020
42. Shi X, Ren G, Cui Y, Xu Z. Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2022;19(2):133-45. doi: 10.2174/1567205019666220120112301
43. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
44. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138
- [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
45. Камчатнов ПР, Осмаева ЗХ, Чугунов АВ и др. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2019;3:25-9. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12122 [Kamchatnov PR, Osmaeva ZKh, Chugunov AV, et al. Cognitive impairments in patients with cerebrovascular diseases. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;3:25-9. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12122 (In Russ.)].
46. Ковальчук ВВ. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(31):40-52. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52 [Kovalchuk VV. Cognitive dysfunction. Modern view of etiopathogenesis, diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):40-52. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52 (In Russ.)].
47. Камчатнов ПР, Измайлов ИА, Соколов МА. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2018;(1):26-31. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11994 [Kamchatnov PR, Izmailov IA, Sokolov MA. Results of cerebrovascular diseases Treatment with Cellex. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases*. 2018;(1):26-31. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11994 (In Russ.)].
48. Корсунская ЛЛ, Власенко СВ, Давыдова АА и др. Изучение влияния препарата целлекс на регенераторные процессы в ткани головного мозга при моделировании паренхиматозного кровоизлияния у животных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):73-7. doi: 10.17116/jnevro20181187173 [Korsunskaya LL, Vlasenko SV, Davydova AA, et al. The effect of cellex on regenerative processes in cerebral parenchymal hemorrhage under experimental condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(7):73-7. doi: 10.17116/jnevro20181187173 (In Russ.)].
49. Романова ГА, Шакова ФМ, Барсков ИВ и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(9-2):52-6. [Romanova GA, Shakova FM, Barskov IV, et al. Effect of cellexon functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9-2):52-56 (In Russ.)].

50. Хасанова ДР, Данилова ТВ, Дёмин ТВ и др. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 [Khasanova DP, Danilova TV, Demin TV, et al. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 (In Russ.)].
51. Бельская ГН, Чуприна СЕ, Воробьев АА и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):33-7. doi: 10.17116/jnevro20161165133-37 [Belskaya GN, Chuprina SE, Vorobiev AA, et al. Cognitive impairments in stroke: the possibilities of drug correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):33-7. doi: 10.17116/jnevro20161165133-37 (In Russ.)].
52. Пизова НВ, Соколов МА, Измаилов ИА. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22-6. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454> [Pizova NV, Sokolov MA, Izmailov IA. Cellex in the treatment of patients with acute cerebrovascular accident: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):22-6. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454> (In Russ.)].
53. Гапоненко ИА, Захарова ЕВ, Золотарева ЗМ и др. Опыт применения целлекса в лечении больных острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(4):43-7. doi: 10.17116/jnevro20181184143-47 [Gaponenko IA, Zakharova EV, Zolotareva ZM, et al. Experience of using cellex in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;(4):43-7. doi: 10.17116/jnevro20181184143-47 (In Russ.)].
54. Котов СВ, Белова ЮА, Щербакова ММ и др. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):38-41. doi: 10.17116/jnevro20171172138-41 [Kotov SV, Belova YuA, Shcherbakova MM, et al. Restoration of speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):38-41. doi: 10.17116/jnevro20171172138-41 (In Russ.)].
55. Володеева ЕА, Самарина СЮ, Глотова МЕ, Куртин АН. Эффективность комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с использованием препарата Целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):34-41. doi: 10.17116/jnevro202012008134 [Volodееva EA, Samarina SYu, Glotova ME, Kurtin AN. Effectiveness of complex rehabilitation in post-stroke patients treated with cellex. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):34-41. doi: 10.17116/jnevro202012008134 (In Russ.)].
56. Абусуева БА, Евзельман МА, Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни*. 2016;(2):29-34. [Abusueva BA, Evzelman MA, Kamchatnov PR, Umarova KhYa. The use of the drug Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases*. 2016;(2):29-34 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2023/22.03.2023/24.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФармСинтез». 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 PharmSintez. 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.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях

Исайкина М.А.¹, Исайкин А.И.², Ахмеджанова Л.Т.²

¹Кафедра факультетской терапии №1 и 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, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр.1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из основных причин заболеваемости и инвалидности во всем мире. В генезе данных заболеваний ведущую роль играет воспаление. Боль — важнейший фактор, приводящий к резкому снижению качества жизни и ограничению повседневной активности. В большинстве современных международных руководств по лечению острой и хронической боли в пояснице и шее, остеоартрита, ревматоидного артрита и других заболеваний пероральные нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуются в качестве терапии первой линии. В статье представлены данные последних отечественных и международных исследований, включая результаты крупнейшего исследования SOS, в которых продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения ацеклофенака (Аэртала) при острой и хронической боли в шее и спине.

Ключевые слова: боль в спине; скелетно-мышечные заболевания; остеоартрит; ревматоидный артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; Аэртал; эффективность; безопасность; проект SOS.

Контакты: Мария Алексеевна Исайкина; isaykina_m_a@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Исайкина МА, Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ. Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):114–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119

Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases

Isaikina M.A.¹, Isaikin A.I.², Akhmedzhanova L.T.²

¹Department of the faculty therapy №1 and 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
¹6, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Musculoskeletal system pathology is one of the main causes of morbidity and disability worldwide. Inflammation plays the leading role in the genesis of these diseases. Pain is the most important factor leading to a critical decrease in the quality of life and limitation of daily activities. Most current international guidelines for the treatment of acute and chronic low back and neck pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis and other diseases recommend oral non-steroidal anti-inflammatory drugs as first-line therapy. The article presents data from the latest domestic and international studies, including the results of the largest SOS study, which demonstrated the high efficacy and safety of aceclofenac (Aertal) in acute and chronic neck and back pain.

Keywords: back pain; musculoskeletal diseases; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; Aertal; efficiency; safety; SOS project.

Contact: Maria Alekseevna Isaikina; isaykina_m_a@staff.sechenov.ru

For reference: Isaikina MA, Isaikin AI, Akhmedzhanova LT. Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):114–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из основных причин заболеваемости и инвалидности во всем мире, в последние годы отмечается неуклонный рост числа новых случаев в связи с тенденцией к старению населения [1]. Ежегодные затраты, связанные со скелетно-мышечными заболеваниями, в США составляют 874 млрд долларов (5,7% годового ВВП), однако лечение и профилактика этих состояний в настоящее время признаются неоптимальными [2].

При оценке влияния 333 заболеваний в 195 странах было показано, что на долю скелетно-мышечной патологии приходилось 140 млн лет жизни, прожитой с инвалидностью. К наиболее частым причинам, приводящим к инвалидизации, были: боль в пояснице и шее, остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА) [3].

В генезе данных заболеваний ведущую роль играет воспаление. В сложном каскаде воспалительного процесса наиболее изучено влияние простагландинов (напри-

мер, ПГЕ2), которые вызывают местную реакцию в поврежденной ткани (покраснение, отек, гипертермию) и боль в результате действия на периферические ноцицепторы и центральные нейроны в спинном и головном мозге [4]. Простагландины вырабатываются при участии циклооксигеназы (ЦОГ), фермента с двумя основными изоформами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 экспрессируется почти во всех тканях и отвечает за выработку простагландинов, обеспечивающих защитный эффект (например, на слизистую оболочку желудка). ЦОГ-2 индуцируется медиаторами воспаления (цитокины, факторы роста и т. д.) и увеличивает выработку простагландинов, которые опосредуют воспаление и боль [5]. У пациентов со скелетно-мышечной патологией боль является главным фактором, который приводит к резкому снижению качества жизни и ограничению повседневной активности.

Лекарственная терапия при боли в шее и спине

При лечении данных заболеваний используются немедикаментозные и медикаментозные методы [6–13]. Фармакологическое лечение является основой обезболивания при ОА, воспалительных артритах (включая РА и аксиальный спондилоартрит) и неспецифической боли в спине. Применяются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты, кодеин, опиаты и др. [14]. При анализе методов лечения болевых синдромов было показано, что НПВП назначают чаще, чем миорелаксанты, антидепрессанты, противосудорожные или наркотические препараты [15–17].

Учитывая ведущую роль воспаления в развитии этих состояний, применение НПВП не только обеспечивает симптоматический обезболивающий эффект, но и воздействует на патогенетическое звено воспаления. В большинстве современных международных руководств по лечению острой и хронической боли в пояснице и шее, ОА, РА, аксиального спондилоартрита и других заболеваний пероральные НПВП рекомендуются в качестве терапии первой линии [17–25].

НПВП различаются по степени селективности к ингибированию ЦОГ-2. В клинической практике используются как неселективные, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Препараты обладают сходным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но существенно различаются профилем безопасности и частотой побочных явлений при их применении. Выбор НПВП и способа его введения осуществляется индивидуально.

Применение ацеклофенака

Ацеклофенак (Аэртал) — пероральный НПВП, производное фенилуксусной кислоты с выраженными обезболивающими и противовоспалительными свойствами — является мощным ингибитором ЦОГ, ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов со сбалансированной селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с изоформой ЦОГ-1 (соотношение 50% максимальной ингибирующей концентрации ЦОГ2-/ЦОГ-1 — 0,26). Ацеклофенак ингибирует синтез простагландинов в синовиальной жидкости и лейкоцитах периферической крови; кроме того, он действует на другие звенья воспалительной реакции:

снижает экспрессию фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1β , а также уменьшает адгезию лимфоцитов в исследованиях *in vitro*. В отличие от большинства НПВП, ацеклофенак не разрушает суставные хрящи, более того, он обладает хондропротективным эффектом, увеличивая продукцию гликозаминогликанов в хрящах у пациентов с ОА [26]; кроме того, за счет блокирования метаболитами ацеклофенака выработки металлопротеиназ уменьшается разрушение коллагена при ОА и РА [27].

При пероральном применении ацеклофенак быстро и полностью всасывается, пиковые концентрации в плазме достигаются через 1,25–3,0 ч после приема. Препарат хорошо проникает в суставы (концентрация в синовиальной жидкости достигает 57% от концентрации в плазме). Ацеклофенак в высокой степени (>99%) связывается с белками, циркулирует главным образом в неизменном виде. Выводится в основном с мочой в виде гидроксиметаболитов, средний период полувыведения составляет 4 ч. У пожилых пациентов фармакокинетика ацеклофенака существенно не меняется, поэтому не требуется изменение дозы [28].

Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) продолжительностью до 12 нед показали, что ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день столь же эффективен, как диклофенак, набуметон, напроксен и пироксикам, и более эффективен, чем парацетамол, в отношении уменьшения боли, выраженности клинических проявлений и улучшения функциональных возможностей у взрослых пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА [28]. Метаанализ восьми двойных слепых и одного простого слепого исследования выявил, что ацеклофенак, при одинаковой обезболивающей способности, более эффективен в улучшении физической функции в сравнении с другими НПВП у больных ОА [29].

У пациентов с подтвержденным активным РА ацеклофенак в дозе 100 мг, принимаемый два раза в день, был сопоставим по анальгетическому действию с диклофенаком, индометацином, кетопрофеном и теноксикамом в отношении снижения интенсивности боли, воспаления суставов, улучшения утренней скованности и силы захвата кисти [28].

В многоцентровом РКИ были оценены эффективность и безопасность ацеклофенака у пациентов с острой неспецифической поясничной болью в сравнении с диклофенаком. Выявлены преимущества ацеклофенака в скорости достижения эффекта и переносимости при сходной степени обезболивания [30].

В ходе проведенного отечественного обсервационного исследования при оценке результатов двухнедельного курса лечения различными НПВП в группе из 3604 пациентов с ОА и неспецифической поясничной болью в реальной клинической практике была показана большая эффективность (полное облегчение боли наблюдалось у 59,9% пациентов) и безопасность ацеклофенака: нежелательные явления (НЯ) при применении ацеклофенака отмечены у 2,3% пациентов, при лечении другими НПВП — от 2,4 до 14,1% [31].

Ацеклофенак выгодно отличается от других НПВП профилем безопасности. Согласно данным фармакологического надзора Франции, с 2002 по 2006 г. было отмечено 42 389 случаев серьезных побочных реакций при приеме

различных НПВП. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были кожные, за ними следовали желудочно-кишечные, печеночные, почечные и, редко, сердечно-сосудистые события. Кетопрофен был связан с самой высокой кумулятивной частотой серьезных НЯ (0,78 случая на 1 млн принятых суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), napроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41); самый благоприятный индекс был у ацеклофенака (0,30). В анализе «случай-контроль» кетопрофен, пироксикам и napроксен были связаны с самым высоким риском серьезных желудочно-кишечных НЯ [отношение шансов (ОШ) 6,87; 6,54 и 5,07 соответственно], нимесулид имел высокий риск со стороны печеночных осложнений (ОШ 4,53), мелоксикам – кожных НЯ (ОШ 3,15) и теноксикам – почечных нарушений (ОШ 3,17) [32].

При анализе базы данных фармакологического надзора Всемирной организации здравоохранения по международному мониторингу лекарственных средств в течение первого года после внедрения общее количество НЯ при применении ацеклофенака [8,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 6,1–12,0] было меньше, чем у мелоксикама (24,8; 95% ДИ 23,1–26,6) или рофекоксиба (52,6; 95% ДИ 49,9–55,4). Ацеклофенак переносится лучше, чем многие НПВП, включая napроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен, и имеет профиль переносимости, сходный с профилем парацетамола [28].

Гастродуоденальные повреждения являются хорошо известным осложнением НПВП. Они обусловлены ингибированием синтеза простагландинов в слизистой оболочке, что приводит к образованию язв и эрозий [33]. В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного наблюдения наиболее частыми нежелательными явлениями при применении ацеклофенака были явления диспепсии, включающие дискомфорт в эпигастрии, тошноту, диарею, без структурного повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Крайне редким осложнением было возникновение пептических язв и желудочно-кишечного кровотечения (1 на 1000–10 000 случаев), еще реже (менее 1 на 10 000) отмечалась перфорация кишечника. Данные осложнения чаще отмечались у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями [28].

Крупное (10 142 пациента) 12-месячное проспективное обсервационное исследование, проведенное в соответствии с рекомендациями по оценке безопасности имеющих в продаже лекарственных средств (SAMM), показало, что у пациентов с РА, ОА или аксиальным спондилоартритом, получавших ацеклофенак (n=7890) или диклофенак (n=2252), общая частота НЯ была ниже при приеме ацеклофенака. Наиболее частыми НЯ в обеих группах лечения были легкие или умеренные желудочно-кишечные нарушения (диспепсия, боль в животе, тошнота, нарушения стула), которые при приеме ацеклофенака встречались значительно реже [34].

По запросу Европейского агентства по контролю лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2008 г. стартовал крупнейший совместный проект «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» (Safety Of nonSteroidal antiinflammatory drugs, SOS) для оценки безопасности нестероидных препаратов и оптимизации лечения. В рамках проекта SOS использу-

ются результаты клинических и эпидемиологических исследований, а также оценка семи европейских баз данных применения НПВП у 35 млн человек в разных странах по методу «случай-контроль». Проведенный в рамках проекта метаанализ семи рандомизированных клинических исследований ацеклофенака при ОА не выявил существенных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (диклофенак, napроксен, пироксикам и парацетамол) с точки зрения возникновения НЯ и частота отмены. Однако относительный риск (ОР) нежелательных явлений со стороны ЖКТ (о которых сообщалось в четырех исследованиях) был на 31% ниже при приеме ацеклофенака, чем у препаратов сравнения – диклофенака и пироксикама. В метаанализе 28 обсервационных исследований оценивался риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП. Было показано, что ОР для ацеклофенака, ибупрофена и целекоксиба составляет <2, в то время как для других НПВП – от 2 до 5 и более. Следует отметить, что при применении ацеклофенака не отмечено значимого увеличения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с отсутствием применения НПВП [35].

При назначении любых НПВП пожилым пациентам следует учитывать наличие коморбидных заболеваний (почек, сердечно-сосудистой системы, печени), требующих приема сопутствующих препаратов (антиагрегантов, антикоагулянтов, стероидов), в связи с чем повышается риск желудочно-кишечного кровотечения, изъязвления или перфорации. Поэтому в данной когорте пациентов оправданно назначение более низких доз, тщательное мониторинговое состояние и применение ингибиторов протонной помпы. В целом, ацеклофенак имеет наиболее низкую частоту НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП, что повышает приверженность лечению [36].

Применение НПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), фибрилляции предсердий. Обсуждаются несколько возможных механизмов: 1) ингибирование продукции в почках ПГЕ2 приводит к задержке натрия и воды, увеличению периферического сопротивления сосудов, повышению артериального давления; 2) уменьшение содержания ПГІ2 усиливает процесс тромбообразования; 3) недавние наблюдения показали возможность прямого кардиотоксического эффекта, обусловленного НПВН-индуцированным образованием активных форм кислорода в кардиомиоцитах. Развитие сердечно-сосудистых осложнений возможно даже при кратковременном (<7 дней) использовании НПВП [37], однако риск возрастает с увеличением суточной дозы и продолжительности лечения [38, 39].

В рамках проекта SOS показано увеличение риска развития сердечной недостаточности, требующей госпитализации, при применении семи НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, napроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ЦОГ-2-селективных НПВП (эторикоксиб и рофекоксиб). В то же время применение ацеклофенака не приводило к развитию сердечной недостаточности [40].

Методом «случай-контроль» оценена связь ИМ с приемом НПВП (для 28 различных препаратов) в когорте из 8,5 млн пациентов. Увеличение риска ИМ было отмечено

для 12 часто применяемых препаратов, в том числе индометацина, диклофенака, пироксикама, ибупрофена, напроксена, кетопрофена, мелоксикама, нимесулида и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиба, рофекоксиба и целекоксиба); самый высокий риск наблюдался при использовании кеторолака. Для ацеклофенака существенного риска ИМ не выявлено [41].

В крупнейшем на сегодняшний день международном исследовании SOS было зафиксировано 49 170 случаев ИИ среди 4,5 млн пациентов, принимавших НПВП (оценивали 32 препарата). Анализ показал, что самый высокий риск развития ИИ отмечался при использовании кеторолака (46%); диклофенак был связан с повышением риска ИИ на 25%, что было сопоставимо с риском, связанным с рофекоксибом и индометацином; ибупрофен, нимесулид и пироксикам были связаны с повышением риска примерно на 15%. В то же время при использовании ацеклофенака не было выявлено статистически значимого увеличения риска развития ИИ. Применение НПВП у пациентов с ИИ и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе требует повышенной осторожности. Сочетанное использование антиагрегантов и антикоагулянтов снижает этот риск, но увеличи-

вает риск желудочно-кишечных кровотечений, особенно у пожилых больных [42].

Ацеклофенак был впервые одобрен в Европе в 1990 г., с тех пор он использовался в 69 странах мира у 171 млн пациентов; число его генериков достигает 298. За эти годы ацеклофенак (Аэртал) доказал свою высокую эффективность и безопасность при лечении различных скелетно-мышечных заболеваний и других болевых синдромов. Аэртал выпускается также в форме водорастворимого порошка, что позволяет достигать более быстрого обезболивающего эффекта в экстренных случаях [6, 43]. Важным достоинством Аэртала при лечении хронических скелетно-мышечных заболеваний является возможность длительного приема, что зафиксировано в инструкции по применению препарата.

Таким образом, современные данные указывают на то, что ацеклофенак, широко применяемый в клинической практике НПВП, обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью наряду с высоким профилем безопасности и возможностью длительного применения для лечения боли и воспаления при различных скелетно-мышечных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camilloni A, Nati G, Maggolini P, et al. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae*. 2021;17(2):54-62. doi: 10.22514/sv.2020.16.0111
2. Malik KM, Beckerly R, Imani F. Musculoskeletal Disorders a Universal Source of Pain and Disability Misunderstood and Mismanaged: A Critical Analysis Based on the U.S. Model of Care. *Anesth Pain Med*. 2018 Dec 15;8(6):e85532. doi: 10.5812/aapm.85532
3. Dalys GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X
4. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATV.110.207449
5. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm*. 2013 Nov-Dec;19(9 Suppl A):S3-19.
6. Косивцова ОВ, Вахнина НВ. Фармакологические и нефармакологические методы лечения боли в спине. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(5):22-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-5-22-8 [Kosivtsova OV, Vakhnina NV. Pharmacological and non-pharmacological methods of treating back pain. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(5):22-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-5-22-8 (In Russ.)].
7. Парфенов ВА, Парфенова ЕВ. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 (In Russ.)].
8. Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
9. Насонова ТИ, Парфенов ВА, Мухаметзянова АХ. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):796-99. doi: 10.26442/20751753.2022.11.202013 [Nasonova TI, Parfenov VA, Mukhametzyanova AKh. Typical practice for managing patients with fibromyalgia. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):796-9. doi: 10.26442/20751753.2022.11.202013 (In Russ.)].
10. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
11. Парфенов ВА. 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 [Parfenov VA. 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 (In Russ.)].
12. Парфенов ВА, Ламкова ИА. Эффективность кинезиотерапии при хронической неспецифической люмбагии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 [Parfenov VA, Lamkova IA. Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 (In Russ.)].

13. Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):98-104. [Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 (In Russ.)].
14. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
15. Cawston H, Davie A, Paget MA, et al. Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2013 Sep;22(9):1996-2009. doi: 10.1007/s00586-013-2804-7. Epub 2013 May 18.
16. Медведева ЛА, Загорулько ОИ, Чурюканов МВ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики хронизации послеоперационной боли. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2022;10(2):120-5. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125 [Medvedeva LA, Zagorulko OI, Churyukanov MV. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of chronic postoperative pain. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(2):120-5. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125 (In Russ.)].
17. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
19. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
21. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(10):1599-613. doi: 10.1002/art.41042
22. Oortolan A, Webers C, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):142-52. doi: 10.1136/ard-2022-223297. Epub 2022 Oct 19.
23. Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль: Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseyev VV, et al. *Bol': Prakticheskoye rukovodstvo* [Pain: A Practical Guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. ISBN 978-5-907504-41-7 (In Russ.)].
24. Исайкин АИ, Акарачкова ЕС, Исайкина ОЮ и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. Санкт-Петербург: ООО «Скифия-принт»; 2021. 80 с. ISBN 978-5-98620-567-0х [Isaikin AI, Akarachkova ES, Isaykina OYu, et al. *Bol' v spine. Klinicheskoye rekomendatsii* [Back pain. Clinical guidelines]. St. Petersburg: LLC "Skifia-print"; 2021. 80 p. ISBN 978-5-98620-567-0 (In Russ.)].
25. Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕВ и др. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Клинические рекомендации. Москва; 2021. [Amelin AV, Akhmadeeva LR, Achkasov EV, et al. *Diagnostika i lecheniye skeletno-myshechnykh (nespetsificheskikh) boley v nizhney chasti spinny. Klinicheskoye rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back. Clinical guidelines]. Moscow; 2021 (In Russ.)].
26. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
27. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res*. 2000 Mar;49(3):133-8. doi: 10.1007/s000110050571
28. Iolascon G, Gimenez S, Mogyorosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101
29. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-8. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.160080
30. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕА и др. Факторы, влияющие на результаты обезболивающей терапии. Результаты российского многоцентрового исследования NOTE (NSAID: открытое исследование эффективности). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018 Jun 20;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].
32. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des CentresROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. Epub 2011 Sep 20.
33. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012 Jan;165(1):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
34. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 2000;17(1):1-7.

35. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
36. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(6):1347-57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347
37. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):574-84. doi: 10.1038/s41569-020-0366-z. Epub 2020 Apr 22.
38. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol.* 2017 Dec;40(12):1352-56. doi: 10.1002/clc.22814. Epub 2017 Dec 16.
39. Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug Saf.* 2020 Apr;43(4):301-8. doi: 10.1007/s40264-019-00900-8
40. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
41. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746
42. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362
43. Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Шор ЮМ. Цервикальная радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 [Isaikin AI, Schmidt TE, Shor YuM. Cervical radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.02.2023/01.04.2023/02.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The 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.

Исайкина М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периоде

Белова Ю.А., Котов С.В.

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

Проблема совершенствования терапии больных с ишемическим инсультом (ИИ) остается актуальной, несмотря на широкое использование в последние годы методов лекарственной и механической реваскуляризации. Одним из патогенетических механизмов ИИ является окислительный стресс как один из компонентов повреждения ткани мозга в остром периоде и фактор, препятствующий процессам репарации и нейропластичности в восстановительном периоде. Это является обоснованием применения препаратов антиоксидантного действия в остром и восстановительном периоде инсульта. Приведены данные о клинических исследованиях применения антиоксидантов в лечении больных с ИИ.

Описано применение отечественного препарата димефосфон (диметилхобутилфосфонилдиметилат) – синтетического неантихолинэстеразного фосфорорганического соединения, обладающего обширным спектром эффектов: антиоксидантным, антацидо- тическим, вазодилатирующим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и др. Приведены данные о применении диме- фосфона в остром периоде ИИ у пациентов, которым не была показана тромболитическая терапия, отмечено уменьшение невро- логического дефицита и снижение инвалидизации. Описаны положительные результаты использования димефосфона в восстано- вительном периоде ИИ и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Приведены данные собственного исследования по применению димефосфона в комплексной терапии когнитивной реабилитации больных в восстановительном периоде ИИ. Зареги- стрировано статистически значимое восстановление когнитивных функций по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), повышение оценки MoCA на 2 балла и более у 59,6% пациентов. Отмечено улучшение исполнительных функций, повышение гибкости когнитивного контроля познавательных процессов и преобладание вербального мышления над сенсорно-пер- цептивным.

Ключевые слова: ишемический инсульт; острый период; восстановительный период; реабилитация; когнитивные функции; анти- оксидант; димефосфон.

Контакты: Юлианна Алексеевна Белова; juliannabelova@mail.ru

Для ссылки: Белова ЮА, Котов СВ. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в ост- ром и восстановительном периоде. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):120–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-120-125

Antioxidant therapy in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute and recovery period

Belova Yu.A., Kotov S.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia*

Improvement of therapy of patients with ischemic stroke (IS) remains a relevant problem, despite the widespread use of drug and mechanical revascularization methods during recent years. One of the pathogenetic mechanisms of IS is oxidative stress as one of the components of brain tissue damage in the acute period and a factor that prevents the processes of repair and neuroplasticity in the recovery period. This is the ration- ale for the use of antioxidant drugs in the acute and recovery periods of stroke. Data from clinical studies on the use of antioxidants in the treat- ment of patients with IS are presented.

We describe the use of the domestic drug dimephosphone (dimethylxobutylphosphonyl dimethylate), a synthetic non-anticholinesterase organophosphorus compound, which has a wide range of effects: antioxidant, antacidotic, vasodilating, membrane stabilizing, anti-inflamma- tory, etc. Data are given on the use of dimephosphone in the acute period of IS in patients with no indications for thrombolytic therapy, there was a decrease in neurological deficit and a decrease in disability. The positive results of the use of dimephosphone in the recovery period of IS and in chronic cerebrovascular insufficiency are described. The data of our own study on the use of dimephosphone in the complex therapy of cognitive rehabilitation of patients in the recovery period of IS are presented. A statistically significant recovery of cognitive functions was reg- istered according to the Montreal Cognitive Scale (MoCA), and an increase in the MoCA score by 2 points or more in 59.6% of patients. An improvement in executive functions, an increase in the flexibility of cognitive control of cognitive processes, and the predominance of verbal thinking over sensory-perceptual were noted.

Keywords: *ischemic stroke; acute period; recovery period; rehabilitation; cognitive functions; antioxidant; dimephosphon.*

Contact: *Yulianna Alekseevna Belova; juliannabelova@mail.ru*

For reference: *Belova YuA, Kotov SV. Antioxidant therapy in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute and recovery period. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):120–125.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2023-2-120-125*

По демографическим прогнозам, ожидается продолжение постарения населения планеты, при этом предположительно к 2050 г. в мире будет насчитываться более 1,5 млрд человек в возрасте 65 лет и старше, что определит возрастание глобального бремени инсульта, который является второй по частоте причиной смерти людей старше 60 лет и наиболее частой причиной стойкой инвалидизации вследствие нарушения двигательных и когнитивных функций. Ишемический инсульт (ИИ) в разных регионах мира составляет в структуре заболеваемости от 70 до 90% [1, 2], поэтому существует настоятельная необходимость совершенствования терапии цереброваскулярных заболеваний.

В настоящее время сформировалось мнение о реперфузии (лекарственной или механической) как ведущем патогенетическом методе лечения пациентов с ИИ [3, 4]. Однако узость терапевтического окна (до 4,5 ч от начала ИИ при тромболизисе и до 6 ч при тромбоэкстракции) и большое число противопоказаний для применения данных методов ограничивают возможности их применения.

Фактором, снижающим эффективность ревазуляризации, является так называемая «реперфузионная травма», обусловленная избыточным образованием в ткани мозга активных форм кислорода, вызывающих окислительное и нитрозирующее повреждение нейронов в результате окисления белков, повреждения ДНК и перекисного окисления липидов [5–7]. Наличие в веществе головного мозга большого количества фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот, ионов железа, легко становящихся мишенями свободнорадикального окисления и запускающих лавинообразный процесс окислительного и нитрозирующего стресса, с которым природные системы антиоксидантной защиты справиться не способны, подчеркивает значимость этих механизмов для выживания мозгового вещества после повреждения [8, 9]. Все это подтверждает актуальность изучения использования различных природных и синтетических антиоксидантов у больных в остром периоде ИИ.

Антиоксидантная терапия

В настоящее время имеется большой спектр антиоксидантов прямого действия («мусорщики» активных форм кислорода, свободных радикалов и липоперекисей – токоферол, аскорбиновая кислота, производные янтарной кислоты, мелатонин и др.) и непрямого действия (липоевая кислота, селен, карнитин, димефосфон и др.).

S.M. Davis и K.R. Pennypacker [10] отметили, что окислительный стресс присутствует как в остром периоде ИИ, так и в последующий период, но применение антиоксидантов в качестве терапии ИИ в остром периоде оказалось неэффективно. Авторы полагают, что это обусловлено низким проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер, и отдают предпочтение в нейропротекции клеточным технологиям. Z. Zhou и соавт. [11] указали на нейропротективное действие антиоксидантов в остром периоде

ИИ, при их использовании предполагается ограничение зоны ишемического поражения вещества мозга. Авторы рассматривали как типичные «мусорщики» свободных радикалов (например, эдаравон, эбселен, мочева кислота), показавшие положительное действие в экспериментах, но не продемонстрировавшие значительной эффективности в клинических исследованиях, так и атипичные – эритропоэтин, мелатонин.

Был предпринят ряд исследований, в которых проводились сочетанная ревазуляризация и введение антиоксиданта для предупреждения реперфузионной травмы. В исследовании URICO-ICTUS [12] после проведения системной тромболитической терапии (СТЛТ) вводили 1000 мг мочева кислоты или плацебо, при этом отмечено, что ухудшение вследствие реперфузионной травмы было отмечено у 2% пациентов, получивших мочева кислоту, и 9% из группы плацебо. Однако авторы отметили взаимосвязь уровня развития коллатералей и эффекта антиоксиданта. Получены обнадеживающие результаты при сочетанном применении СТЛТ и эдаравона [13, 14], СТЛТ и цитиколина [15, 16].

В России антиоксиданты в сочетании с тромболитической терапией в остром периоде ИИ использовали Ж.Ю. Чефранова и соавт. [17]. Авторы применили введение мексидола в дозе 500 мг/сут в течение 21 дня после проведения СТЛТ, что позволило добиться уменьшения размеров ишемического очага, существенного снижения выраженности неврологической симптоматики, уменьшения числа соматических осложнений, однако показатель индекса Бартел к 21-м суткам не различался в группах, получавших СТЛТ в сочетании с мексидолом или только СТЛТ.

Применение димефосфона

Среди обширного спектра препаратов антиоксидантного действия димефосфон (диметилкобобутилфосфонилдиметилат) занимает особое место, поскольку относится к группе синтетических неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений, поскольку, являясь фосфорорганическим веществом, димефосфон не только не снижает активность ацетилхолинэстеразы, но и, наоборот, повышает ее в нормальных условиях, а также выполняет роль антидота блокаторов фермента [18]. Антиоксидантное действие димефосфона связано с повышением активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, что способствует блокированию перекисного окисления липидов и уменьшению степени повреждения тканей.

Наряду с антиоксидантным действием димефосфон обладает обширным спектром эффектов, актуализирующих его применение в неврологии: вазодилатирующим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным. Антиацидотическое действие препарата происходит путем активизации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния, усиления кровотока

и метаболизма. В результате отмечается снижение содержания молочной и пировиноградной кислот в веществе головного мозга.

Т.В. Данилова и соавт. [19] изучали влияние внутривенного введения димефосфона на цереброваскулярную реактивность, вегетативную регуляцию, динамику регресса неврологического дефицита и функциональное восстановление в остром периоде ИИ в каротидном бассейне. В группе пациентов, получавших терапию димефосфоном, было зафиксировано статистически значимое уменьшение баллов по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), а также было больше пациентов с лучшим восстановлением функций самообслуживания и передвижения. У них было выявлено статистически значимое улучшение показателей цереброваскулярной реактивности, причем отмечена нормализация реактивности сосудов поврежденного полушария головного мозга, несмотря на наличие гемодинамически значимого стеноза. Для оценки типа вегетативной реактивности было использовано исследование вариабельности сердечного ритма, измеряли суммарную мощность спектра во всех диапазонах, в области высоких и низких частот. На 10-й день госпитализации среди получавших димефосфон было выявлено статистически значимое увеличение числа пациентов с адаптивным симпатикотоническим типом и уменьшением числа пациентов с гиперсимпатическим и асимпатическим типами вегетативной реактивности. Авторы пришли к выводу, что применение димефосфона в остром периоде ИИ в каротидном бассейне способствовало восстановлению ауторегуляции мозгового кровообращения и состояния центральной вегетативной регуляции, что было необходимо для повышения реабилитационного потенциала и функционального восстановления пациентов.

Однако роль окислительного и нитрозилирующего стресса не исчерпывается только острым периодом ИИ, в дальнейшем течении постинсультных изменений механизмы, задействующие активные формы кислорода и свободнорадикальное окисление, продолжают оказывать неблагоприятное воздействие на выжившее вещество мозга, преимущественно в зоне ишемической полутени, препятствуя процессам репарации и нейропластичности вследствие потенцирования процессов нейровоспаления и повреждения ДНК [20–22]. Так, I. Ciancarelli и соавт. [23] провели исследование маркеров окислительного стресса у пациентов спустя 30 сут после ИИ, а также после окончания курса нейрореабилитации и обнаружили, что общий антиоксидантный потенциал плазмы у больных после ИИ был снижен по сравнению с контрольными показателями и не изменился после курса реабилитации. Авторы предположили, что NO выполнял роль мессенджера, участвующего в постинсультной нейропластичности, которая влияет на восстановление неврологического дефицита. Л.В. Стаховская и соавт. [24] отметили положительное действие терапии антиоксидантами не только в остром, но и в восстановительном периоде ИИ. М. Siotto и соавт. [25] провели исследование показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты у больных в восстановительном периоде ИИ (до 6 мес) и отметили высокие показатели концентрации гидроперекисей в крови у пациентов. Приведенные данные подтверждают целесообраз-

ность назначения больным в восстановительном периоде ИИ препаратов с антиоксидантным действием.

Учитывая многофакторное воздействие демифосфона, его применение в восстановительном периоде ИИ и при хронической цереброваскулярной недостаточности является вполне обоснованным. В ряде исследований было показано положительное действие препарата при состояниях, сопровождающихся хроническими неврологическими нарушениями. Так, Г.Р. Хузина и Д.Р. Закирова [26] изучили влияние димефосфона на выраженность головных болей, астеноневротических нарушений, тревожных и когнитивных расстройств у больных после черепно-мозговой травмы. При обследовании в динамике 58 пациентов с посттравматической энцефалопатией было выявлено, что включение в схему комплексной терапии шестимесячного курса приема димефосфона привело к полному или значительному регрессу головной боли, нормализации сна, коррекции астении и тревожных расстройств. Было отмечено улучшение когнитивных функций, в частности улучшение памяти и концентрации внимания, скорости и активности мыслительных процессов, что авторы связали с антиоксидантным, вазоактивным и нейропротективным эффектами препарата, способствовавшими повышению нейропластичности.

Важным аспектом действия димефосфона является вазоактивный эффект, обусловленный вазодилатирующим действием оксида азота на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла [27], что определяет возможности клинического применения препарата при заболеваниях, приводящих к эндотелиальной дисфункции. Э.Р. Низамутдинова и соавт. [28] изучили эффективность применения димефосфона у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа и наличием синдрома диабетической стопы. Было отмечено, что на фоне субъективного улучшения и снижения выраженности полиневропатии выявлена положительная динамика в отношении нормализации вибрационной, температурной, тактильной и болевой чувствительности, снижение первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, увеличение активности церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности сыворотки крови. Отмечено, что в результате лечения димефосфоном повышался уровень нитрит-иона (NO_2^-) в сыворотке крови, что приводило к улучшению капиллярного кровотока, это действие было обнаружено в сосудах сетчатки глаза.

М.Г. Полуэктов и соавт. [29, 30] оценивали влияние терапии димефосфоном на выраженность немоторных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Терапия димефосфоном существенно улучшила ночной сон, способствовала снижению уровня тревоги и депрессии, сопровождалась позитивной динамикой показателей Краткой шкалы оценки психического статуса.

Г.Р. Хузина и соавт. [31] применили димефосфон в лечении пациентов в позднем восстановительном периоде после перенесенного ИИ в вертебробазилярной системе (преимущественно в бассейне задней нижней мозжечковой артерии), а также при сочетании с хронической ишемией и инфарктами в бассейне средней мозговой артерии. Авторы отметили, что в результате комплексного лечения, включавшего димефосфон, было отмечено значимое улучшение показателей целенаправленных движений, снижение выраженности тревожных и астенических нарушений и улучшение когнитивных функций.

Применение димефосфона после перенесенного инсульта

Целью нашего исследования [32] было изучение эффективности когнитивной реабилитации больных, перенесших ИИ, в процессе комплексной терапии, включающей антиоксидант димефосфон. Наблюдались 97 пациентов, 50 из которых (основная группа) получали терапию димефосфоном сначала в виде внутривенных инъекций, а затем перорально. После окончания курса нейрореабилитации 47 из 50 пациентов (94%) отметили субъективное улучшение самочувствия, повышение настроения, укрепление памяти и внимания, расширение возможностей самообслуживания.

В результате курса лечения у пациентов, получавших димефосфон, отмечено статистически значимое восстановление когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA): повышение оценки MoCA на 2 балла и более произошло у 59,6% пациентов. Отмечено также положительное воздействие терапии димефосфоном на исполнительные функции по результатам Батарей тестов лобной дисфункции.

Уровень когнитивной ригидности и гибкости познавательного контроля оценивали с помощью теста Струпа. У пациентов, получавших терапию димефосфоном, было отмечено статистически значимое уменьшение сроков выполнения всех трех заданий теста. Полученные данные указывали на повышение способности перехода от перцептуального контроля действий к вербальному и снижению влияния интерференции на когнитивную деятельность. Отметим, что у пациентов контрольной группы, не получавших димефосфон, положительные сдвиги были существенно менее выражены. При исследовании активности ферментов митохондрий и цитозольной лактатдегидрогеназы существенных отличий от нормальных показателей получено не было, за исключением сниженного уровня альфа-глицерофосфатдегидрогеназы как до, так и после проведенного курса лечения.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что перенесшие инсульт пациенты, получавшие в составе комплексной терапии димефосфон внутривенно, а затем перорально, общим курсом около 3 мес, продемонстрировали отчетливую положительную динамику когнитивных функций, включающую восстановление памяти и внимания, исполнительных, зрительно-пространственных и речевых функций, статистически значимо превосходящую положительные сдвиги, зарегистрированные у пациентов, не получавших медикаментозную поддержку реабилитации. У пациентов, получавших димефосфон, отмечено повышение гибкости когнитивного контроля познавательных процессов и преобладание вербального мышления над сенсорно-перцептивным. Поскольку пациенты получали комплексное лечение, включавшее занятия с психологом и логопедом, лечебную физкультуру, занятия на тренажерах, физиотерапевтические процедуры, а также длительный курс самостоятельных занятий в течение 2,5 мес, дополнительную терапию димефосфоном следует рассценивать как медикаментозную поддержку реабилитационного процесса.

Димефосфон является неантихолинэстеразным фосфорорганическим соединением, отличающимся малой то-

ксичностью. Как липофильное фосфорорганическое соединение он способен взаимодействовать с клеточными мембранами, подавляя процессы свободнорадикального окисления и проявляя мембранопротекторные свойства. Эти механизмы могут принимать участие в реализации разных фармакологических эффектов препарата. Способность нейтрализовать свободные радикалы в качестве прямого антиоксиданта вследствие антирадикальных свойств и не прямое антиоксидантное действие путем повышения активности ферментного звена способствует увеличению общей антиоксидантной активности в организме. Благодаря многочисленным метильным группам димефосфон способен проникать в биологические мембраны и встраиваться в них, тем самым стабилизируя мембрану клетки. Вследствие этого мембраносвязывающие ферменты антиоксидантной защиты восстанавливают свою активность, ингибируя процессы перекисного окисления липидов, а группировки (CO) и эфирная связь (OCH₃) характеризуются донорными свойствами, в результате этого димефосфон обладает прямой антиоксидантной активностью [33, 34].

В клинических исследованиях были обнаружены различные эффекты димефосфона; так, отмечено, что препарат активизировал энергетические процессы в мозге, воздействуя на митохондрии и стимулируя потребление тканями тиреоидных гормонов. Отмечены нейротрансмиттерные свойства препарата – ГАМК-ергическая, Н-холинергическая и дофаминергическая активность. Важным эффектом является воздействие на механизмы регуляции мозгового кровотока, нормализация реактивности церебральных сосудов и улучшение венозного оттока из полости черепа. В исследованиях на нервно-мышечном синапсе была продемонстрирована способность димефосфона блокировать ионные каналы, что отчасти объясняет его противосудорожную и антиаритмическую активность [35]. Вероятно, такое многообразие эффектов может быть объяснено липофильностью молекулы димефосфона, ее способностью проникать в липидные структуры клеток, а также, учитывая малый размер молекул, проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать антиоксидантное действие непосредственно в веществе головного мозга.

Применение антиоксидантов как средства подавления окислительного и нитрозативного стресса для предупреждения продолжающейся после окончания острого периода гибели нейронов в зоне ИИ имеет, таким образом, обоснование с позиций цитопротективной терапии. Димефосфон, отличаясь от других препаратов антиоксидантного действия растворимостью в воде и одновременно липофильными свойствами, способен не только переноситься кровью, но и проникать в вещество головного мозга через гематоэнцефалический барьер. Совокупность других свойств (мембраностабилизирующее, нейротрансмиттерное, регуляторное в отношении мозговой гемодинамики) делает препарат уникальным для использования в остром и восстановительном периоде ИИ. Отсутствие грубого вмешательства препарата в функционирование ферментных ансамблей дыхательной цепи митохондрий выгодно отличает его от ряда других нейрометаболических, что подтверждает безопасность применения димефосфона у пациентов с ИИ.

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4
2. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-9. doi: 10.1159/000506396
3. Пизова НВ. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(3):55-9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2342 [Pizova NV. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(3):55-9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2342 (In Russ.)].
4. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Гоголева АГ. Критерии эффективности реперфузионной и нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):86-92. doi: 10.17116/jnevro202112104186 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gogoleva AG. The criteria for effectiveness of reperfusion therapy and neuroprotective therapy in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):86-92. doi: 10.17116/jnevro202112104186 (In Russ.)].
5. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189-92. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f0
6. Wang L, Zhang B, Yang X, et al. Targeted alleviation of ischemic stroke reperfusion via atorvastatin-ferritin Gd-layered double hydroxide. *Bioact Mater*. 2022;20:126-36. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.012
7. Pawluk H, Kolodziejska R, Grzesk G, et al. Increased Oxidative Stress Markers in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolytics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15625. doi: 10.3390/ijms232415625
8. Луцкий МА, Земсков АМ, Разуваева ВВ и др. Окислительный стресс – индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(8-2):24-9. doi: 10.17116/jnevro20161168224-29 [Lutskiy MA, Zemskov AM, Razuvaeva VV, et al. Oxidative stress as an indicator of metabolic disorders in the pathogenesis of cerebral stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(8-2):24-9. doi: 10.17116/jnevro20161168224-29 (In Russ.)].
9. Orellana-Urzua S, Claps G, Rodrigo R. Improvement of a Novel Proposal for Antioxidant Treatment Against Brain Damage Occurring in Ischemic Stroke Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;20(1):3-21. doi: 10.2174/1871527319666200910153431
10. Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:23-32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.12.007
11. Zhou Z, Lu J, Liu WW, et al. Advances in stroke pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2018;191:23-42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.012
12. Amaro S, Laredo C, Renu A, et al; URICO-ICTUS Investigators. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(11):2874-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014672
13. Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – a preliminary study. *J Neurol Sci*. 2012;313(1-2):132-6. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.006
14. Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H, Tanahashi N; PROTECT4.5 Investigators. Edaravone with and without .6 Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):756-65. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011
15. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7
16. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3804979. doi: 10.1155/2018/3804979
17. Чефранова ЖЮ, Макотрова ТА, Удачин ВА, Колединцева ЕВ. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52 (In Russ.)].
18. Максимов МЛ, Малыгина АИ, Шикалева АА. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. *РМЖ*. 2020; 28(9): 71-6. [Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. *Russian Medical Journal*. 2020;28(9):71-6 (In Russ.)].
19. Данилова ТВ, Кнни КС, Магсумова РЛ и др. Эффективность применения антиагрегационного средства Димефосфон на первом этапе реабилитации у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):44-51. doi: 10.17116/jnevro202112103144 [Danilova TV, Knni KS, Magsumova RL, et al. The efficacy of the anti-acidemic agent dimephosphone at the first rehabilitation stage in patients in the acute period of carotid-related ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(3):44-51. doi: 10.17116/jnevro202112103144 (In Russ.)].
20. Li P, Stetler RA, Leak RK, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):208-17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.011
21. Orellana-Urzua S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246-60. doi: 10.2174/1381612826666200708133912
22. Koutsaliaris IK, Moschonas IC, Pechlivani LM, et al. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke. *Curr Med Chem*. 2022;29(34):5496-509. doi: 10.2174/0929867328666210921161711
23. Ciancarelli I, De Amicis D, Di Massimo C, et al. Oxidative stress in post-acute ischemic stroke patients after intensive neurorehabilitation. *Curr Neurovasc Res*. 2012;9(4):266-73. doi: 10.2174/156720212803530717
24. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(3-2):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].

25. Siotto M, Germanotta M, Santoro M, et al. Oxidative Stress Status in Post Stroke Patients: Sex Differences. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):869. doi: 10.3390/healthcare10050869
26. Хузина ГР, Закирова ДР. Клинические эффекты препарата «Димефосфон» при посттравматической энцефалопатии: клинико-нейропсихологическое и МР-томографическое исследования. *Современная медицина. Неврология/Психиатрия*. 2016;1(1):7-11.
[Khuzina GR, Zakirova D.R. Clinical effects of medication “Dimephosphon” in case of posttraumatic encephalopathy: clinical, neuropsychological and MR-tomography. *Sovremennaja medicina. Nevrologija/Psichiatrija*. 2016;1(1):7-11 (In Russ.)].
27. Чуян ЕН, Раваева МЮ, Нефедов ДА и др. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):90-5.
[Chuyan EN, Ravayeva MYu, Nefedov DA, et al. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):90-5 (In Russ.)].
28. Низамутдинова ЭР, Анчикова ЛИ, Славин ЛЕ, Валеева ИХ. Влияние «Димефосфона» на показатели антиоксидантной системы организма, содержание нитрит-иона в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного синдромом диабетической стопы. *Практическая медицина*. 2010;4(43):129-31.
[Nizamutdinova ER, Anchikova LI, Slavin LE, Valeeva IH. Influence “Dimephosphone” on indicators of antioxidant system of the body, the content of nitrite ion in the blood serum of patients with diabetes mellitus type 2, complicating by the diabetic foot syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2010;4(43):129-31 (In Russ.)].
29. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Опыт применения препарата димефосфон в лечении немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. *Практическая медицина*. 2015;5(90):164-8.
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Experience of the drug dimephosphon in the treatment of non-motorized manifestations of dyscirculatory encephalopathy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2015;5(90):164-8 (In Russ.)].
30. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии. *Доктор.Ру*. 2015;5(106)-6(107):5-10.
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Potentials of Using Dimephosphone in Neurology and Neurosurgery. *Doctor.Ru*. 2015;5(106)-6(107):5-10 (In Russ.)].
31. Хузина ГР, Мамедов ХИ, Закирова ДР, Ситдикова АИ. Применение препарата «Димефосфон» в комплексной терапии пациентов, перенесших инфаркт мозжечка в бассейне задней нижней мозжечковой артерии. *Современная медицина*. 2017;1(5):2-7.
[Khuzina GR, Mamedov KH, Zakirova DR, Sitdikova AI. Use of “Dimephosphon” preparation in complex therapy of patients suffered by the infarction of the cerebellum in the basin of the rear lower cerebellar artery. *Sovremennaya meditsina*. 2017;1(5):2-7 (In Russ.)].
32. Белова ЮА, Котов СВ. Изучение эффективности и безопасности препарата диметилтилоксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):127-30. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200693
[Belova YuA, Kotov SV. Study of the efficacy and safety of dimethylxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):127-30. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200693 (In Russ.)].
33. Гараев РС. Изыскание новых лекарственных средств в рядах фосфорорганических соединений. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(5):585-90.
[Garaev RS. The search for new drugs in the ranks of organophosphorus compounds. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2008;89(5):585-90 (In Russ.)].
34. Трегубова ИА, Косолапов ВА, Спасов АА. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(1):75-94.
[Tregubova IA, Kosolapov VA, Spasov AA. Antioxidants: current state and prospects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Successes of Physiological Sciences*. 2012;43(1):75-94 (In Russ.)].
35. Анчикова ЛИ, Валеева ИХ, Студенцова ИА. К механизму действия отечественного препарата димефосфона. *Казанский медицинский журнал*. 2005;86(2):92-7.
[Anchikova LI, Valeeva IKh, Studentsova IA. To the mechanism of the effect of domestic medication dimephosphone. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2005;86(2):92-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.02.2023/24.03.2023/27.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ». 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 TATCHEMPHARMPREPARATY. 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.

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Оптимизация купирования приступов мигрени

Табеева Г.Р.¹, Амелин А.В.², Ахмадеева Л.Р.³, Данилов А.Б.¹, Доронина О.Б.^{4,5}, Корешкина М.И.⁶, Латышева Н.В.^{1,7}, Менделевич Е.Г.⁸, Сарвилина И.В.⁹, Сергеев А.В.^{1,10}, Скоробогатых К.В.¹¹, Филатова Е.Г.^{1,7}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁴АНО ДПО «Нейронауки и образование», Новосибирск; ⁵ООО «Сибнейромед», Новосибирск; ⁶ООО «Медицинская Коллегия АдельМед», Санкт-Петербург; ⁷Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна, Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ¹⁰ООО «Клиники Чайка», Москва; ¹¹ООО «Университетская клиника головной боли», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ^{4,5}Россия, 630004, Новосибирск, ул. Вокзальная Магистраль, 5; ⁶Россия, 197046, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, 1; ⁷Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 10Б; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ¹⁰Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, 9; ¹¹Россия, 121467, Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1

На состоявшемся под эгидой межрегиональной общественной организации «Российское общество по изучению головной боли» в Москве 24 декабря 2022 г. междисциплинарном Совете экспертов в области головной боли обсуждались ключевые проблемы эффективного лечения приступа мигрени и возможности специфического препарата Капориза® (ризатриптан). Несмотря на разработанность стратегий купирования приступов мигрени и эффективность триптанов как препаратов первой линии, выбор конкретного препарата в соответствии с индивидуальным клиническим профилем пациента является затруднительным ввиду существования препаратов в разнообразных формах (стандартные таблетки, пероральные диспергируемые формы, инъекции, назальные спреи, ректальные суппозитории). Ризатриптан в форме орально диспергируемой таблетки (ОДТ) характеризуется целым рядом преимуществ: высокой биодоступностью, быстрым началом действия, а также удобством применения. Поэтому препарат Капориза® (ризатриптан ОДТ) может быть рекомендован в качестве приоритетной терапии всем пациентам с мигренью, предпочитающим форму диспергируемых таблеток, которые испытывают симптомы тошноты и рвоты, а также пациентам, которые имеют опыт недостаточной эффективности и/или плохой переносимости других триптанов. Совет экспертов рекомендует включить ризатриптан в форме ОДТ в следующую редакцию клинических рекомендаций по диагностике и лечению мигрени как препарат первой линии с уровнем доказательности А.

Ключевые слова: Совет экспертов; клинические рекомендации; мигрень; терапия; ризатриптан; Капориза®; орально диспергируемая таблетка.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Данилов АБ, Доронина ОБ, Корешкина МИ, Латышева НВ, Менделевич ЕГ, Сарвилина ИВ, Сергеев АВ, Скоробогатых КВ, Филатова ЕГ. Оптимизация купирования приступов мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):126–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133

Optimization of migraine attacks relief

Tabeeva G.R.¹, Amelin A.V.², Akhmadeeva L.R.³, Danilov A.B.¹, Doronina O.B.^{4,5}, Koreshkina M.I.⁶, Latysheva N.V.^{1,7}, Mendeleevich E.G.⁸, Sarvilina I.V.⁹, Sergeev A.V.^{1,10}, Skorobogatykh K.V.¹¹, Filatova E.G.^{1,7}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ^{4,5}“Neurosciences and Education”, Novosibirsk; ⁶“Sibneuromed” LLC, Novosibirsk; ⁶“Medical College AdelMed” LLC, Saint Petersburg; ⁷Acad. A. Vein Clinic of Headache and Autonomic Disorders, Moscow; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Medical Center Novomeditsina LLC, Rostov-on-Don; ¹⁰“Chaika Clinic” LLC, Moscow; ¹¹University Headache Clinic LLC, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ³3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ^{4,5}5, Vokzalnaya Magistral St., Novosibirsk 630004, Russia; ⁶1, Michurinskaya St., Saint Petersburg 197046, Russia; ⁷10B, Staropetrovskiy proezd, Moscow 125130, Russia; ⁸49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁹74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ¹⁰9, Lesnaya St., Moscow 125196, Russia; ¹¹2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467, Russia

On December 24, 2022, in Moscow an interdisciplinary Council of Headache Experts, held under the auspice of the interregional public organization “Russian Society for the Study of Headache”, discussed the key problems of effective treatment of a migraine attack and the possibili-

ties of a specific drug Kaporiza® (rizatriptan). Despite the development of strategies for the relief of migraine attacks and the effectiveness of triptans as first-line therapy, the choice of a specific drug in accordance with the individual clinical profile of the patient is difficult due to the existence of drugs in various forms (standard tablets, oral dispersible forms, injections, nasal sprays, rectal suppositories). Rizatriptan in the form of an orally dispersible tablet (ODT) has a number of advantages: high bioavailability, fast onset of action, and ease of use. Therefore, Kaporiza® (rizatriptan ODT) may be recommended as a priority therapy for all migraine patients who prefer the dispersible tablet form and who experience symptoms of nausea and vomiting, as well as for patients who have experience of poor efficacy and/or poor tolerability of other triptans. The Expert Council recommends to include rizatriptan ODT in the next edition of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of migraine as a first-line agent with Level A evidence.

Keywords: Council of Experts; clinical guidelines; migraine; therapy; rizatriptan; Kaporiza®; orally dispersible tablet.

Contact: Guzal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, Danilov AB, Doronina OB, Koreshkina MI, Latysheva NV, Mendeleevich EG, Sarvilina IV, Sergeev AV, Skorobogatykh KV, Filatova EG. Optimization of migraine attacks relief. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-126-133

В Москве 24 декабря 2022 г. состоялся междисциплинарный Совет экспертов в области диагностики и лечения головной боли под эгидой межрегиональной общественной организации «Российское общество по изучению головной боли», посвященный препарату для купирования приступов мигрени – Капоризе® (ризатриптану).

Мигрень – частое заболевание с хроническим течением и высоким уровнем дезадаптации пациентов. По совокупным данным эпидемиологических исследований, около 50–75% взрослого населения в возрасте 18–65 лет испытывают повторяющиеся головные боли [1], что составляет более 3 млрд человек в год во всем мире, из них 1,04 млрд случаев приходится на мигрень [2].

Время этого заболевания определяется не только его высокой распространенностью в популяции, но и значительным влиянием на все аспекты повседневного функционирования. По данным отчета о глобальном бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) 2016 г. [3], среди 328 заболеваний и травм мигрень расценивается как шестое по распространенности расстройство. При этом мигрень занимает лидирующее положение по показателю количества лет, прожитых с дезадаптацией (years lived with disability, YLD), особенно у женщин молодого возраста (15–49 лет) [2, 3].

Фармакологическое лечение мигрени традиционно подразделяют на купирование приступов и профилактическую терапию. Профилактическое лечение направлено на снижение частоты эпизодов головной боли, в некоторых случаях оно включает в себя воздействие на коморбидные расстройства, такие как тревога, депрессия, артериальная гипертензия, и ставит своей целью улучшение качества жизни пациентов [4]. Если профилактическая терапия назначается при наличии соответствующих показаний, то купирование приступов является универсальной стратегией, которая необходима каждому пациенту с мигренью.

Основные цели купирования приступа мигрени заключаются в быстром и максимальном облегчении боли и сопутствующих симптомов, таких как тошнота, фото- и фонофобия, восстановлении повседневного функционирования с одновременным снижением вероятности повторения мигренозной атаки, что в результате снизит потребность в неотложной медицинской помощи [5, 6]. Лекарственные средства (ЛС) для симптоматического лечения мигрени включают неспецифические анальгетики, специфиче-

ские средства (триптаны) и препараты для купирования сопутствующих симптомов, таких как тошнота и рвота [7]. К препаратам с неспецифическими эффектами относят простые анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, барбитураты и комбинированные препараты (например, ацетаминофен/аспирин/кофеин). Специфические для купирования приступов мигрени ЛС включают препараты спорыньи (тарtrat эрготамина, дигидроэрготамин) и агонисты 5HT_{1B/1D}-рецепторов – триптаны [8]. Также к специфическим антимигренозным средствам относятся некоторые новые классы препаратов, такие как антагонисты рецептора CGRP (гепанты) и агонисты 5HT_{1F}-рецепторов (дитаны), которые пока еще не зарегистрированы в Российской Федерации и применение которых в клинической практике на сегодняшний день ограничено [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями, для большинства пациентов с мигренью, страдающих приступами средней и тяжелой степени, триптаны считаются препаратами, относящимися к купирующей терапии первой линии [8, 10]. Все доступные к применению триптаны доказали свою эффективность и безопасность в рандомизированных контролируемых исследованиях [8]. Между тем, поскольку большинство исследований триптанов были плацебоконтролируемыми, а сравнительных исследований крайне мало, данные об их относительной эффективности весьма ограничены. Оценка их эффективности затруднительна также ввиду существования триптанов в разнообразных формах (стандартные таблетки, пероральные диспергируемые формы, инъекции, назальные спреи, ректальные суппозитории). Все это затрудняет выбор триптана для наиболее эффективного купирования приступа.

Несмотря на разработанность стратегий купирования приступов и доступность ЛС различных классов, уровень их использования в клинической практике не является оптимальным.

Целью данного Совета экспертов являлось обсуждение наиболее актуальных вопросов неудовлетворенности пациентов имеющимися средствами для купирования приступов мигрени, места специфических препаратов в современных клинических рекомендациях и возможностей применения новых форм триптанов (в том числе ризатриптана) для оптимизации лечения пациентов.

Паттерны купирования приступов мигрени и неудовлетворенные потребности пациентов

Практическое применение средств для купирования мигренозной головной боли во время приступа мигрени имеет ряд ограничений [9]. Триптаны и алкалоиды спорыньи обладают противопоказаниями для использования у пациентов с факторами риска и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, а НПВП связаны с риском потенциально серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы. Высокие уровни употребления анальгетиков, НПВП, триптанов и особенно комбинированных анальгетиков могут усугубить головную боль и привести к головной боли, связанной с чрезмерным использованием лекарств, — лекарственно-индуцированной головной боли. Использование опиоидов и барбитуратов в повседневной практике не рекомендуется для симптоматического лечения мигрени [10].

Данные исследований реальной клинической практики показывают, что большинство лиц, испытывающих приступы мигрени, не используют лекарства для экстренного лечения головной боли, отпускаемые по рецепту [11]. Так, из 13 624 респондентов, страдающих мигренью, 8784 (64,5%) сообщили, что они никогда не использовали рецептурные препараты для купирования приступов мигрени, 3121 (22,9%) использовали рецептурные препараты на момент исследования, а 1719 (12,6%) имели опыт их применения, но не использовали их на постоянной основе [11]. При этом среди постоянно использующих рецептурные средства 47,2% принимали триптаны, 37,3% — опиоиды и 31,9% — рецептурные НПВП. При этом данная категория пациентов продолжала испытывать дезадаптирующие приступы мигрени. Эти данные в совокупности подчеркивают не только низкий уровень использования специфических средств, но и неудовлетворительную их эффективность, с чем, возможно, связана высокая частота случаев переключений пациентов с одних симптоматических средств для купирования мигрени на другие [11, 12].

Пероральные триптаны являются наиболее часто назначаемыми препаратами для симптоматического лечения мигрени. Тем не менее существуют проблемы с их субоптимальной эффективностью и/или переносимостью. В лонгитудинальном исследовании Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST), оценивающем проявления, подходы к лечению, а также паттерны симптоматического лечения мигрени [12], продемонстрировано, что 55,2% тех, кто пробовал использовать пероральный триптан, прекратили его прием. Наиболее часто сообщаемыми причинами прекращения приема были предполагаемое отсутствие эффективности (38,4%) и побочные эффекты (22,8%) [13]. Среди последних наиболее часто упоминаются головокружение (37,4%), тошнота (30,7%) и утомляемость (26,2%) [14].

В большом (n = 10 539) исследовании EXPERT Study, включавшем пациентов с мигренью, обратившихся к врачу общей практики во Франции, 83% (3089/3730) больных, использующих триптаны, сообщили о своей удовлетворенности лечением [15]. При этом среди тех, кто использовал другие классы ЛС, таких было только 32% (2191/6809). Эффективность лечения оценивали с помощью специальной анкеты из четырех вопросов: «Значительное облегчение на-

ступает через 2 ч после лечения?», «Хорошо ли Вы переносите лечение?», «Справляетесь ли Вы с приступом головной боли с помощью одного приема (одной дозы) Вашего препарата для экстренной терапии мигрени?», «Позволяет ли использование этого препарата быстро возобновить социальную, семейную и профессиональную деятельность?» [15]. Из пациентов, получавших триптаны, 38% ответили «да» на все четыре вопроса, а для тех, кто не принимал триптаны, доля утвердительных ответов на все четыре вопроса составила всего 6% [15]. Таким образом, несмотря на очевидные преимущества при использовании триптанов, далеко не все пациенты полностью удовлетворены лечением, что обуславливает необходимость поиска альтернативного обезболивания.

Следует отметить, что только 35% пациентов с мигренью в общей популяции Франции использовали триптаны. В других странах частота употребления триптанов может быть еще ниже. Так, в Дании и Великобритании триптаны используют только 10–15% пациентов с мигренью [14], а в США — 19% [16]. В России проведено популяционное исследование на основе семантического анализа анонимизированных сообщений 6566 пользователей социальных сетей и форумов (свыше 73 тыс. сообщений) [17]. Было выявлено 5193 упоминания фактов, связанных с терапией мигрени. Среди препаратов для купирования мигренозного приступа чаще всего упоминались НПВП и комбинированные анальгетики (36,1%), на втором месте — триптаны (20,2%) [17].

Регулярное употребление некоторых лекарств для неотложной помощи (включая триптаны, эрготамины, опиоиды и комбинированные препараты) в течение ≥10 дней в месяц часто определяется как злоупотребление ЛС и ассоциировано с риском развития хронической мигрени, характеризующейся персистированием головной боли на протяжении ≥15 дней в месяц [18]. В исследовании SaMEO среди пациентов с мигренью, принимающих лекарства для ее симптоматического лечения, почти каждый пятый респондент соответствовал критериям чрезмерного использования ЛС согласно определению Международной классификации головной боли (МКГБ-3) [19]. У лиц, злоупотребляющих ЛС, по сравнению с теми, кто не злоупотребляет, выявляются значительно более высокие показатели депрессии (53,8% против 27,7%), тревоги (48,6% против 25,9%), инвалидизации, связанной с головной болью (73,1% против 31,6%), выше частота обращений в отделение неотложной помощи (12,8% против 3,3%), а также отмечены более высокие показатели общего бремени, связанного с мигренью, по данным опросника межприступного бремени мигрени (48,6% против 18,7%) [19].

Триптаны в купировании приступов мигрени: от исследований к реальной клинической практике

За последние 30 лет наблюдается значительный прогресс в понимании патофизиологии мигрени и идентификации ее биомаркеров, в том числе биологических мишеней для потенциальных терапевтических вмешательств. Совсем недавно Американское общество головной боли (American Headache Society, AHS) опубликовало консенсусное заявление по интеграции в клиническую практику новых методов лечения мигрени: антагонистов CGRP-рецепторов (гепан-

ты), агонистов 5-HT_{1F}-рецепторов (дитаны) и анти-CGRP моноклональных антител, а также нескольких устройств нейромодуляции [20]. В документе подчеркивается, что новые методы эффективны в лечении мигрени, но в публикациях пока отсутствует важная информация, которая могла бы помочь клиницистам в практическом их использовании [20]. Между тем накопление клинических и клинико-экспериментальных данных позволило сформулировать четкие клинические рекомендации по рациональному использованию текущей терапии в клинической практике. В 2000 г. Американская академия неврологии (American Academy of Neurology, AAN) опубликовала рекомендации по лечению мигрени, основанные на фактических данных [21]. В 2015 г. AHS опубликовало обновленные данные исследований по неотложной терапии мигрени, опубликованных в период с 1998 по 2013 г. [8]. Согласно разработанным стандартам, триптаны рассматриваются как терапия первой линии для купирования умеренных и тяжелых приступов мигрени, а также легких приступов при неэффективности простых анальгетиков и НПВП [8]. В Российских клинических рекомендациях, основанных на тех же принципах и опубликованных в 2022 г., рекомендуются зарегистрированные в России суматриптан, элетриптан, золмитриптан в виде таблеток для купирования умеренных и тяжелых приступов мигрени с уровнем доказательности А [12].

Триптаны (мощные агонисты рецепторов 5-HT_{1B/1D}, некоторые триптаны также обладают сродством к 5-HT_{1F}-рецепторам) благодаря своим свойствам селективно сужают расширенные интракраниальные сосуды, не влияя значительно на системный кровоток, и блокируют высвобождение CGRP и SP из тригеминоvascularных афферентов [10, 22]. Эти данные позволяют рассматривать триптаны как специфические средства купирования мигрени с наличием четких терапевтических мишеней.

При принятии решения относительно симптоматического лечения мигрени необходимо учитывать эффективность и профиль безопасности данной терапии [9]. Основным параметром эффективности является способность ЛС устранять боль через 2 ч. Также эффективность оценивается по четырем основным конечным точкам: облегчение боли (уменьшение боли от умеренной или сильной до слабой или ее отсутствия), стабильность эффекта в течение 24 ч (отсутствие рецидивирования болевого синдрома в течение суток) и уменьшение фото-, фонофобии и тошноты/рвоты через 2 ч от момента приема ЛС, что нашло отражение в обновленном руководстве Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 2018 г. по оценке эффективности симптоматической терапии в клинических исследованиях мигрени [23], что согласуется с рекомендациями научных экспертов Международного общества по изучению головной боли (International Headache Society, IHS) и AHS [5].

Сравнительная эффективность триптанов оценивалась в нескольких метаанализах. Так, в большом систематическом обзоре и метаанализе триптанов С. Самегон и соавт. [24] продемонстрировали, что хотя большинство триптанов обладают сходными параметрами отсутствия боли в течение 2 ч, тем не менее элетриптан и ризатриптан обладают наибольшей эффективностью в отношении устойчивости анальгетического эффекта в течение 24 ч.

В рамках проекта TRIPSTAR были опрошены врачи первичной медико-санитарной помощи в США с целью выяснить их мнение относительно наиболее значимых характеристик ЛС для купирования мигрени и их использования при выборе «гипотетически идеального» триптана [25]. Результаты показали важность упомянутых выше параметров, причем наиболее важными показателями при выборе перорального триптана были полное купирование и устойчивое отсутствие боли и нежелательных явлений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Когда относительная важность всех параметров была объединена в мультиатрибутивную модель принятия решений на основе данных метаанализа контролируемых исследований, алмотриптан, элетриптан и ризатриптан оказались максимально приближенными к «гипотетическому идеальному» триптану, чем эталонный продукт суматриптан 100 мг [25].

Согласно опубликованному в 2022 г. Консенсусу Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF) по определению эффективного лечения приступа мигрени и неэффективности триптанов [26], врач должен рекомендовать пациенту для выбора препарата попробовать все существующие на рынке триптаны по крайней мере при четырех приступах мигрени. В соответствии с современными рекомендациями триптан считается эффективным, если в течение 2 ч препарат снижает головную боль от сильной до средней, от средней до слабой или купирует приступ в трех последовательных приступах из четырех. И если какой-то из триптанов не был эффективным, то другой триптан может дать положительный результат. Кроме того, если обычные таблетированные формы препаратов не были эффективными, то другая форма, (как в случае с ризатриптаном – в виде диспергируемой таблетки) может оказаться значительно более эффективным средством.

Несмотря на определенную эффективность лечения триптанами, в ряде случаев их применение ограничено недостаточностью удовлетворительной переносимостью. Так, среди нежелательных эффектов наиболее часто упоминаются усталость, головокружение, дискомфорт в груди, сонливость и тошнота [10]. Например, среди участников исследования, принимавших суматриптан перорально, 76% сообщили о тяжести в руках и 50% – о сдавливании грудной клетки [27]. Кроме того, триптаны противопоказаны людям с установленными диагнозами цереброваскулярного или сердечно-сосудистого заболевания [10]. Вышеперечисленные обстоятельства, возможно, и предопределяют, в частности, снижение приверженности пациентов при необходимости постоянного приема ЛС (от 26 до 29% через 6 мес приема препарата) [28].

При выборе средства для купирования приступов мигрени следует учитывать важность ассоциированных симптомов. Среди них одними из наиболее дезадаптирующих пациентов проявлений являются гастроинтестинальные симптомы, а именно – тошнота и рвота [29]. Эти желудочно-кишечные симптомы могут значимо влиять на эффективность лекарств и предпочтения пациентов [30]. Опорожнение желудка может быть отсроченным, и абсорбция пероральных средств может нарушаться при приступе мигрени даже в отсутствие симптомов тошноты, а появление тошноты может влиять на способность принимать пероральные средства [31]. Как показывают клинические наблюде-

ния, более чем у 90% пациентов во время приступа мигрени отмечалась тошнота и примерно у 50% – рвота [29]. В мета-анализе, включавшем женщин с мигренью, тошнота и рвота были отмечены у 61,6% пациенток с мигренью с аурой и у 66,0% – с мигренью без ауры [32]. В популяционных исследованиях доля таких пациентов еще выше. В исследовании 500 пациентов с мигренью 91,8% указывали, что ощущают тошноту во время атаки, 56,4% их них испытывали тошноту более чем в 50% приступов и примерно треть из них говорили о тошноте во время каждого приступа [29]. Рвота возникла почти у 79% пациентов с мигренью; почти у трети из них рвота была в большинстве приступов, а 42% пациентов указывали на ее влияние на возможность принимать пероральные ЛС [29]. Наличие сопутствующих симптомов снижает эффективность купирования мигрени в целом, что также вносит вклад в повышение риска хронического течения заболевания [32].

Данные больших опросов и анализ потребления различных противомигренозных препаратов показывают, что большинство пациентов с мигренью предпочитают пероральные таблетки в качестве средств купирования приступа. Так, R.V. Lipton и W.F. Stewart [33] продемонстрировали, что 73% выбрали таблетки, требующие приема жидкости, после которого шли быстрорастворимые таблетки (15%), назальный спрей (8,3%) и подкожные инъекции (2,6%). В качестве ЛС второго выбора 51% пациентов назвали быстрорастворимые таблетки, 26% – назальный спрей, 17% – пероральные таблетки и 3,5% – подкожные инъекции. При наличии тошноты в начале приступа головной боли 73% пациентов рассматривают орально диспергируемые таблетки (ОДТ), не требующие запивания водой, как приоритетную форму ЛС.

В соответствии с современными представлениями, происхождение желудочно-кишечных симптомов при мигрени, таких как тошнота и рвота, связано с феноменом гастростаза (ГС) [34]. ГС, также называемый гастропарезом [35], определяется как замедленный пассаж пищи из желудка при отсутствии механической обструкции, его клинические проявления включают тошноту, рвоту, вздутие живота и потерю массы тела. По некоторым оценкам, 4% взрослого населения страдает от ГС [36]. Предполагается, что феномен ГС при мигрени связан с дисфункцией вегетативной нервной системы [37], а именно – с повышенной активностью симпатической нервной системы, снижением активности парасимпатической нервной системы или обоими этими факторами. ГС и рвота во время мигрени могут влиять на эффективность обезболивания, вызывая задержку абсорбции или непостоянную абсорбцию анальгетиков [38].

Нормальная моторика желудочно-кишечного тракта опосредована сопряженным функционированием гладкомышечных клеток, интерстициальных клеток Кахала, энтеральных нервов и блуждающего нерва [36]. Заболевания, поражающие кишечную нервную систему, часто отрицательно сказываются на способности желудка к нормальному опорожнению [36]. Скорость опорожнения желудка влияет на скорость и эффективность всасывания ЛС при высокой проницаемости кишечника. Пациенты с мигренью усваивают пероральные препараты от головной боли менее эффективно, чем контрольная группа без мигрени. В 1974 г. G.N. Volans, измеряя скорость и эффективность

всасывания шипучего аспирина во время приступа мигрени и в межприступный период, показал, что у 19 из 42 больных с мигренью наблюдалось замедление всасывания аспирина во время приступа мигрени, однако этого не наблюдалось в период без головной боли [39]. Сходные результаты замедления всасывания толфенамовой кислоты во время приступа мигрени по сравнению с межприступным периодом были получены R.A. Tokola и соавт. [40]. Скорость абсорбции и биодоступность, измеряемые по площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-2ч}$), была значительно ниже в период мигрени (2,00) по сравнению с периодом без мигрени (4,07) [40]. Однако более поздние исследования показывают, что ГС возникает как во время спонтанных и индуцируемых приступов мигрени, так и во время межприступного периода, т. е. в отсутствие головной боли [40]. Так, в исследовании с использованием метода желудочной сцинтиграфии для измерения скорости опорожнения желудка у 10 пациентов с мигренью и у 10 человек контрольной группы был показан эффект снижения абсорбции ЛС как в иктальном (78%), так и в интериктальном (80%) периоде. В дальнейшем исследование S. Auгога и соавт. [41] подтвердило эти данные. Межиндивидуальные различия динамики концентрации триптанов в плазме при пероральном приеме могут быть связаны с различиями в скорости опорожнения желудка, что, вероятно, становится более выраженным во время приступов мигрени. Так, L.L. Thomsen и соавт. [42] оценивали скорость всасывания золмитриптана у 20 пациентов во время приступа мигрени и у 18 из этих пациентов в период вне приступов. Золмитриптан менее эффективно всасывался во время приступа, чем в интериктальный период.

Клинико-экспериментальные исследования показывают, что эффективность триптанов при мигрени существенно выше при одновременном их приеме с гастрокинетическими препаратами. Например, когда ризатриптан комбинировали с тримебутином, 30 из 64 приступов мигрени (46,8%) полностью разрешились через час после приема одной дозы ЛС по сравнению с 8 из 64 приступов (12,5%) при лечении только ризатриптаном. Комбинация была более эффективной, чем лечение только ризатриптаном, в отношении облегчения боли через 2 ч (73,4% против 31,2%), а также через 4 ч после введения дозы (79,7% против 31,2%) [43]. Исходя из этих и многих других наблюдений, эксперты в области лечения головной боли рекомендуют применять антиэметики для оптимизации купирования приступов мигрени. Метоклопрамид одобрен FDA для симптоматического лечения приступов мигрени в качестве антиэметического и прокинетического средства [44]. Однако существуют серьезные побочные эффекты, связанные с широким использованием метоклопрамида, в том числе экстрапирамидные реакции, острые дистонические реакции, акатизия, лекарственный паркинсонизм, поздняя дискинезия и гиперпролактинемия. Поэтому в таких случаях могут быть предпочтительны непероральные способы доставки (внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально, ректально) и пероральные ЛС, в частности ОДТ, которые не требуют приема жидкости или не провоцируют тошноту/рвоту. ОДТ являются полезной альтернативой обычным пероральным таблеткам для пациентов, которым трудно глотать таблетки или которые предпочитают этот способ доставки, а также для пациентов, у которых быстро развивающиеся во время

приступа мигрени тошнота и/или рвота не позволяют принимать классические пероральные таблетки. Быстрорастворяющиеся таблетки дают пациентам возможность использовать купирующую терапию без необходимости приема жидкости, в любое время и в любом месте, в самом начале приступа мигрени. Возможность проводить лечение на ранних стадиях приступа мигрени способствует более быстрому купированию ее симптомов, что особенно важно для предотвращения развития центральной сенсibilизации [45]. В то время как многие пациенты и врачи в силу установившейся традиции выбирают обычные пероральные таблетки, новые лекарственные формы, в частности ОДТ, следует рассматривать также в качестве ЛС первой линии для большинства пациентов.

ОДТ свойственно быстрое начало действия, и они получили признание в качестве важной новой лекарственной формы для купирования приступов мигрени как с наличием тошноты/рвоты, так и при их отсутствии. Таблетка триптана в форме ОДТ быстро (в пределах нескольких секунд) распадается на языке без необходимости приема жидкости или жевания, далее она проглатывается со слюной и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. ОДТ синтезировались как альтернатива обычным таблеткам с целью повышения эффективности, лучшей переносимости и оптимизации терапии приступов мигрени в целом [45].

Совет экспертов сделал следующие выводы:

1. Несмотря на разработанность стратегий и наличие широкого арсенала средств для купирования приступов мигрени, эффективность их применения в клинической практике не является оптимальной и требует дальнейшей разработки новых фармакологических препаратов и оптимизации способов применения традиционных средств с хорошо изученными эффектами.
2. Ризатриптан — это триптан второго поколения с улучшенной биодоступностью и высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер, превосходящий по эффективности суматриптан (эталонный триптан). Эффективность и профиль безопасности ризатриптана хорошо изучены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах. Он является препаратом первой линии для купирования приступов мигрени с уровнем доказательности А.
3. Ризатриптан в форме ОДТ характеризуется высокой биодоступностью (до 45%), быстрым началом действия за счет мгновенного попадания в системный кровоток, а также удобством применения (таблетки не требуют запивания водой), в том числе у молодых или пожилых пациентов, при наличии трудностей с глотанием или жеванием, у активных людей, которые предпочитают прием ОДТ без воды, у путешественников или пациентов в местах с ограниченным или ненадежным снабжением безопасной водой. Для полного растворения ОДТ ризатриптана требуется от 30 с до 6,6 мин. Данный способ поступления ризатриптана в организм не задерживает время достижения максимальной концентрации ризатриптана в плазме на 1 ч, в отличие от приема обычных таблеток. Не регистрируется накопление ризатриптана в форме ОДТ в организме после многократного приема.
4. Препарат Капориза® (ризатриптан ОДТ) может быть рекомендован в качестве приоритетной терапии всем пациентам с мигренью, предпочитающим форму диспергируемых таблеток, и/или тем больным, которым трудно глотать таблетки, пациентам, которые испытывают симптомы тошноты и рвоты, а также пациентам, которые имеют опыт недостаточной эффективности и/или плохой переносимости других триптанов.
5. Совет экспертов рекомендует включить ризатриптан в форме ОДТ в следующую редакцию клинических рекомендаций по диагностике и лечению мигрени как препарат первой линии с уровнем доказательности А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. 2011. ISBN: 9789241564212

2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9

3. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0

4. Табеева ГР. Головные боли в общеврачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114–21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2022;94(1):114–21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.)].

5. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687–710. doi: 10.1177/0333102419828967

6. Silberstein SD, Newman LC, Marmura MJ, et al. Efficacy endpoints in migraine clinical trials: the importance of assessing freedom from pain. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):861–7. doi: 10.1185/03007995.2013.787980. Epub 2013 May 22.

7. Food and Drug Administration. Migraine: developing drugs for acute treatment. Guidance for industry. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf> (accessed 18.07.2018).

8. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3–20. doi: 10.1111/head.12499

9. Lipton RB, Buse DC, Adams AM, et al. Treatment Patterns and Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *J Fam Pract*. 2020 Jan/Feb;69(1 Suppl):S1–S7.

10. Mayans L, Walling A. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 15;97(4):243-51.
11. Hutchinson S, Lipton RB, Ailani J, et al. Characterization of Acute Prescription Migraine Medication Use: Results From the CaMEIO Study. *Mayo Clin Proc*. 2020 Apr;95(4):709-18. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.11.025
12. Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline study methods, treatment patterns, and gender differences. *Headache*. 2018;58(9):1408-26. doi: 10.1111/head.13407
13. Katic BJ, Rajagopalan S, Ho TW, et al. Triptan persistency among newly initiated users in a pharmacy claims database. *Cephalalgia*. 2011;31(4):488-500. doi: 10.1177/0333102410383058
14. Serrano D, Buse DC, Kori SH, et al. Effects of switching acute treatment on disability in migraine patients using triptans. *Headache*. 2013;53(9):1415-29. doi: 10.1111/head.12164
15. Lanteri-Minet M, Massiou H, Romatet S, et al. An instrument to assess patient perception of satisfaction with acute migraine treatment (EXPERT Study). *Headache*. 2011;51:590-601. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01867.x
16. Bigal ME, Borucho S, Serrano D, et al. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the US. *Cephalalgia*. 2009;29:891-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01819.x
17. Табеева ГР, Кацарава З, Амелин АВ и др. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 [Tabeeva GR, Katsarava Z, Amelin AV, et al. New insights into the burden of migraine: a semantic analysis of the voice of Russian patients – Web 2.0 users. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):73-84. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-73-84 (In Russ.)].
18. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
20. Ailani J, Burch RC, Robbins MS on behalf of the Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
21. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62. doi: 10.1212/wnl.55.6.754
22. Табеева ГР. Специфическое лечение мигрени: история одного триптана. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;(5):75-8. [Tabeeva GR. Specific treatment of migraine: a history of one triptan. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;(5):75-8 (In Russ.)].
23. Migraine: developing drugs for acute treatment [Internet]. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/migraine-developing-drugs-acute-treatment> (accessed 16.01.2020).
24. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55(Suppl 4):221-35. doi: 10.1111/head.12601
25. Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary care physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1533-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.011
26. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z
27. Oswald JC, Schuster NM. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:2221-7. doi: 10.2147/JPR.S152216
28. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88. doi: 10.1177/0333102414547138
29. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self reported migraineurs. *Headache*. 1995;35:38. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507387.x
30. Dahlof CGH, Hargreaves RJ. Pathophysiology and pharmacology of migraine: is there a place for antiemetics in future treatment strategies. *Cephalalgia*. 1998;18:593-604. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1809593.x
31. Schurks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, migraine features, and cardiovascular disease. *Headache*. 2010;50:1031-40. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01609.x
32. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):455-64. doi: 10.1038/nrneuro.2016.93
33. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999;39 Suppl.2:20-6. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.0420s1003.x
34. Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, et al. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 2013 Apr;33(6):408-15. doi: 10.1177/0333102412473371
35. Masaoka T, Tack J. Gastroparesis: Current concepts and management. *Gut Liver*. 2009;3:166-73. doi: 10.5009/gnl.2009.3.3.166
36. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15:25-37. doi: 10.5009/gnl.2009.3.3.166
37. Peroutka SJ. Re: A sympathetic view of “2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine”. *Headache*. 2004;44:731-32. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04134_5.x
38. Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine: The clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24:929-40. doi: 10.2165/11317540-000000000-00000
39. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *Br Med J*. 1974;4:265-8. doi: 10.1136/bmj.4.5939.265
40. Tokola RA, Neuvonen PJ. Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:67-75. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05001.x
41. Aurora S, Kori S, Barrodale P, et al. Gastric stasis occurs in spontaneous, visually induced, and interictal migraine. *Headache*. 2007;47:1443-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00922.x
42. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, et al. 311C90 (zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine-1D agonist: A comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia*. 1996;16:270-5. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604270.x
43. Krymchantowski AV, Filho PF, Bigal ME. Rizatriptan vs. rizatriptan plus trimebutine for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2006;26:871-4. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01136.x
44. Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14:27-35. doi: 10.1007/s11940-011-0150-9
45. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2000;17(1):61-72.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 12.02.2022/03.04.2023/05.04.2023

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.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>
 Амелин А.В. <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>
 Ахмадеева Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>
 Данилов А.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>
 Доронина О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5136-7430>
 Корешкина М.И. <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>
 Латышева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
 Менделевич Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>
 Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>
 Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
 Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>
 Филатова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета

Данилов Ал.Б.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Маджидова Ё.Н.⁴, Громова О.А.⁵, Ткачева О.Н.⁶, Сарвилина И.В.⁷, Кочиш А.Ю.⁸, Назаренко А.Г.⁹, Загородний Н.В.⁹, Минасов Т.Б.¹⁰, Алексеева Л.И.², Таскина Е.А.², Котовская Ю.В.⁶, Дудинская Е.Н.⁶, Розанов А.В.⁶, Соловьева Э.Ю.¹¹, Шавловская О.А.¹², Шаров М.Н.¹³, Камчатнов П.Р.¹⁴, Рачин А.П.¹⁵, Баранцевич Е.Р.¹⁶, Искра Д.А.¹⁷, Якупов Э.З.¹⁸, Девликамова Ф.И.¹⁹, Барулин А.Е.²⁰, Нестерова М.В.²¹, Саковец Т.Г.²², Баринов А.Н.²³, Долгова И.Н.²⁴, Заболотских Н.В.²⁵, Зонова Е.В.²⁶, Щепанкевич Л.А.²⁶, Парфенов В.А.²⁷, Джурабекова А.Т.²⁸, Хакимова С.З.²⁸

¹Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан; ⁵Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ⁶ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁷ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва; ¹⁰ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ¹¹факультет дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹²АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; ¹³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ¹⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵Национальная Ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва; ¹⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁸Нейроклиника профессора Якупова, Казань; ¹⁹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ²⁰ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ²¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ²²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²³Медицинская академия АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва; ²⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь; ²⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ²⁶ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²⁷кафедра 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; ²⁸Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223; ⁵Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ⁶Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁷Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ⁸Россия, 195427, Санкт-Петербург, улица Академика Байкова, 8; ⁹Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ¹⁰Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ¹¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹²Россия, 105062, Москва, Фурманский переулок, 8/2; ¹³Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ¹⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁵Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12, корп. 6; ¹⁶Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ¹⁷Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ¹⁸Россия, 420043, Казань, ул. Достоевского, 52; ¹⁹Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11; ²⁰Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; ²¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²³Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А; ²⁴Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; ²⁵Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4; ²⁶Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²⁷Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²⁸Республика Узбекистан, 100400, Самарканд, ул. Амира Темура, 18

В последние десятилетия во всех странах мира отмечается увеличение распространенности и медико-социального бремени остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине. Первый мультидисциплинарный двусторонний экспертный совет Россия – Узбекистан представил инновации в прогнозировании, персонализированной профилактике и вспомогательной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, доказательную базу эффективности и безопасности применения препаратов, модифицирующих течение ОА (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs): хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, неденатурированного коллагена II типа для вспомогательного фармаконутрицевтического сопровождения – профилактики и вспомогательной терапии (лечения) ОА и неспецифической боли пояснично-крестцовой локализации.

В резолюции экспертного совета представлены оптимизированный алгоритм ведения, профилактики и вспомогательной терапии ОА и неспецифической боли в спине, поддержания функции здоровых суставов после интенсивной физической нагрузки с включением препарата Хондрогард со знаком торгового-предупредительной маркировки (R) раствор для внутрисуставного и внутримышечного введения (МНН – хондроитина сульфат) и нового фармаконутрицевтика из группы DMOADs – ТРИО товарного знака Хондрогард® (Хондрогард®ТРИО).

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; фармаконутрицевтик; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; Хондрогард®ТРИО.

Контакты: Алексей Борисович Данилов; danilov@intermeda.ru

Для ссылки: Данилов АлБ, Лиля АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):134–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146

New pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options.

Resolution of the Multidisciplinary Expert Council

Danilov Al.B.¹, Lila A.M.^{2,3}, Majidova Yo.N.⁴, Gromova O.A.⁵, Tkacheva O.N.⁶, Sarvilina I.V.⁷, Kochish A.Yu.⁸, Nazarenko A.G.⁹, Zagorodniy N.V.⁹, Minasov T.B.¹⁰, Alekseeva L.I.², Taskina E.A.², Kotovskaya Yu.V.⁶, Dudinskaya E.N.⁶, Rozanov A.V.⁶, Solovieva E.Yu.¹¹, Shavlovskaya O.A.¹², Sharov M.N.¹³, Kamchatnov P.R.¹⁴, Rachin A.P.¹⁵, Barantsevich E.R.¹⁶, Iskra D.A.¹⁷, Yakupov E.Z.¹⁸, Devlikamova F.I.¹⁹, Barulin A.E.²⁰, Nesterova M.V.²¹, Sakovets T.G.²², Barinov A.N.²³, Dolgova I.N.²⁴, Zabolotskikh N.V.²⁵, Zonova E.V.²⁶, Shchepankevich L.A.²⁶, Parfenov V.A.²⁷, Dzhurabekova A.T.²⁸, Khakimova S.Z.²⁸

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ⁴Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan; ⁵Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ⁶Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁷Medical Center Novomeditsina LLC, Rostov-on-Don; ⁸Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg; ⁹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow; ¹⁰Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ¹¹Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹²International University of Restorative Medicine, Moscow; ¹³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵National Association of Experts in Comorbid Neurology, Moscow; ¹⁶Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ¹⁷Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ¹⁸Neuroclinic of Professor Yakupov, Kazan; ¹⁹Kazan State Medical Academy, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²⁰Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd; ²¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²³Medical Academy of JSC “MEDSI” Group of Companies”, Moscow; ²⁴Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Stavropol; ²⁵Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar; ²⁶Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²⁷Department 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; ²⁸Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirkoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴223, Bogishamol St., Tashkent 100140, the Republic of Uzbekistan; ⁵44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ⁶16, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia; ⁷74, Sotsialisticheskaya St., Rostov-on-Don 344002, Russia; ⁸8, Akademika Baykova St., St. Petersburg 195427, Russia; ⁹10, Priorova St., Moscow 127299, Russia; ¹⁰3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ¹¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹²8, Furmann Lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; ¹³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ¹⁴1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁵12, Bolshaya Ochakovskaya St., Build. 6, Moscow 119361, Russia; ¹⁶6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ¹⁷2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ¹⁸52, Dostoevskiy St., Kazan 420043, Russia; ¹⁹11, Mushtari St., Kazan 420012, Russia; ²⁰1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia; ²¹3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; ²²49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²³3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia; ²⁴310, Mira St., Stavropol 355017, Russia; ²⁵4, Mitrophan Sedin St., Krasnodar 350063, Russia; ²⁶52, Krasny Prosp., Novosibirsk 630091, Russia; ²⁷11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²⁸18 Amir Temur St., Samarkand 100400, Republic of Uzbekistan

In recent decades, there has been an increase in the prevalence and medical and social burden of osteoarthritis (OA) and nonspecific back pain in all countries of the world. The First Multidisciplinary Bilateral Russia-Uzbekistan Expert Council presented innovations in the prognosing, personalized prevention and adjuvant therapy of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine, the evidence base for the effectiveness and safety of the use of drugs that modify the course of OA (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs): chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen for adjuvant pharmaconutritional support – prevention and adjuvant therapy (treatment) of OA and nonspecific lumbosacral pain.

The expert council resolution presents an optimized algorithm for the management, prevention and adjuvant therapy of OA and non-specific back pain, maintaining the function of healthy joints after intense physical activity with the inclusion of the drug Chondroguard solution for intra-articular and intramuscular administration (INN – chondroitin sulfate) and a new pharmaconutritional from the DMOADs group – TRIO trademark Chondroguard® (Chondroguard®TRIO).

Keywords: osteoarthritis; lower back pain; pharmaconutritional; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; Chondroguard®TRIO.

Contact: Aleksey Borisovich Danilov; danilov@intermeda.ru

For reference: Danilov AIB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutritional Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):134–146. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146

Цель консенсуса Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан – разработать оптимизированный алгоритм ведения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, обусловленными остеоартритом, разработать рекомендации по поддержанию функции здоровых суставов после интенсивной физической нагрузки, а также схему поэтапного ступенчатого подхода к ведению таких пациентов с использованием после курса терапии парентеральной формой препарата Хондрогард® (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия) нового фармаконутрицевтика из группы ДМОАДс – ТРИО товарного знака Хондрогард® (далее – Хондрогард®ТРИО). В резолюции отмечена перспектива эффективного применения фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО с целью поддержания функции здоровых суставов после интенсивной физической нагрузки.

Актуальные данные об эпидемиологии и патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника

В последние годы отмечается рост распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата у населения всех стран мира. В исследовании Глобального бремени болезней 2017 г. заболевания опорно-двигательного аппарата

(за исключением боли в спине) заняли 19-е место у мужчин и 20-е место у женщин среди других нозологий [1].

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных (около 7% населения планеты, или 528 млн человек) хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата во всем мире, являясь частой причиной развития хронического болевого синдрома и инвалидности у многих пациентов [2]. Исследования показали, что распространенность ОА увеличивается с возрастом: она составляет до 10% у людей младше 40 лет и более 50% – в возрасте старше 60 лет [3].

По данным Минздрава России, в 2017 г. ОА выявлен более чем у 4,3 млн человек при устойчивой тенденции к ежегодному росту числа новых случаев заболевания, что, в соответствии с данными Росстата за 2021 г., составляет около 3% населения [4]. Одновременно авторы эпидемиологического исследования, выполненного в НИИР им. В.А. Насоновой, показали, что в структуре ревматических заболеваний в Российской Федерации 1-е место занимает ОА коленного сустава (КС) и/или тазобедренного сустава, его распространенность среди жителей России в возрасте 18 лет и старше составила 13% [5]. Выявленное несоответствие данных, вероятно, объясняется тем, что Минздрав России учитывает только зарегистрированные случаи болезни, и проблема распространено-

сти ОА в российской популяции остается по-прежнему недооцененной.

К основным факторам риска развития ОА относятся пожилой возраст, женский пол, предшествующие травмы суставов, нарушение биомеханики сустава, генетическая предрасположенность, а также избыточная масса тела [6, 7].

ОА является заболеванием суставов, прогрессирующим в связи с воспалением, которое поражает все ткани сустава (суставной хрящ, субхондральную кость, синовиальные оболочки и околосуставные ткани) [8]. В долгосрочной перспективе дегенеративные процессы в суставе приводят к изменениям метаболизма хондроцитов и синовиоцитов, а секретируемые провоспалительные цитокины нарушают способность хондроцитов к восстановлению хрящевого матрикса [9]. Изменения в суставах при ОА включают деградацию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) со снижением содержания коллагена и протеогликанов, увеличение содержания воды, образование остеофитов, воспаление синовиальной оболочки, дегенерацию менисков, гипертрофию суставной капсулы и утолщение субхондральной кости [10, 11].

Боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья; ее распространенность в 2017 г. составила 7,5% [12, 13]. При обследовании пациента следует установить наличие одной из трех возможных причин БНЧС: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль; 2) серьезная патология (перелом, опухоль, инфекция, спондилоартрит и др.); 3) дискогенная радикулопатия или поясничный стеноз [14–16]. Наиболее часто (90–95% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая боль, которая может быть вызвана поражением межпозвоночного диска (МПД), фасеточного сустава, крестцово-подвздошного сочленения, мышц и связок [15, 16]. При острой неспецифической БНЧС необходимо рассказать пациенту о хорошем прогнозе, отсутствии необходимости в проведении рентгенографии, КТ или МРТ позвоночника, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, необходимости сохранения активного образа жизни и, при возможности, продолжения работы, социальной и бытовой деятельности; в качестве лекарственных средств наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [17–19]. При хронической БНЧС наиболее эффективно мультидисциплинарное лечение, которое включает кинезиотерапию, когнитивно-поведенческую терапию и образовательную программу, оптимизацию лекарственной терапии [18–21]. Не доказано, что установление точной причины неспецифической БНЧС ускоряет процесс восстановления, однако выявление конкретного источника боли способствует индивидуальному подходу к ведению пациента и позволяет использовать введение анестетиков и стероидов в фасеточные суставы и крестцово-подвздошное сочленение, а также радиочастотную денервацию этих суставов [22]. В настоящее время обсуждаются роль ОА фасеточных суставов в генезе неспецифической БНЧС и возможность ее лечения по принципам терапии ОА другой локализации [23].

Инновации в прогнозировании, персонализированной профилактике и вспомогательной терапии скелетно-мышечных болевых синдромов, обусловленных дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов

Современная практика диагностики ОА различной локализации предполагает использование исходных клинико-anamnestических характеристик пациентов, функциональных, рентгенологических данных и артроскопических шкал.

Сегодня представлен первый этап разработки нового инструмента прогнозирования течения и фенотипирования ОА – шкалы для выявления пациентов с высоким риском формирования и прогрессирования ОА, которая создана на основе применения сложных алгоритмов и базы данных открытого доступа для интеграции этой информации. Стобалльная шкала для выявления ОА с чувствительностью 88% и специфичностью 100% позволяет выявлять пациентов с ОА на основании данных анамнеза, симптоматики и результатов ответа на фармакотерапию [24].

Однако ОА представляет собой гетерогенное, многофакторное заболевание, требующее анализа причин его появления и прогрессирования. Сегодня наступило время для появления обновленного определения ОА, включающего эндотипы и фенотипы заболевания, которые предполагают клеточную таксономию болезни, выходящую за пределы биологии хондроцитов.

Клинические фенотипы ОА могут быть установлены при детальном клиническом исследовании, посредством получения подробной информации от пациентов о естественном течении заболевания и его клинических проявлениях.

Подходы к фенотипированию ОА могут базироваться на результатах анализа клинических наблюдений и исходов заболевания [25, 26], представленных в классификации, основанной на итогах консенсуса [27], или полученных с помощью статистического анализа при помощи неконтролируемой кластеризации и вычислительных методов [28–30].

В настоящее время выделены следующие фенотипы ОА и связанные с ними эндотипы: фенотип, обусловленный травмой (эндотип с высоким распадом агреккана); метаболический фенотип (эндотип с высоким уровнем ацилкарнитинов и низким уровнем карнитина; эндотип с низким уровнем ацилкарнитинов и высоким уровнем карнитина); фенотип, обусловленный клеточной активностью в хряще (эндотип с низким уровнем формирования суставного хряща [PIANP, PIIBNP]; эндотип, включающий профиль с пролиферацией хондроцитов, регипертрофическими хондроцитами, хондроцитами волокнистого хряща, эффекторными хондроцитами, регуляторными хондроцитами, гомеостатическими хондроцитами); воспалительный фенотип [эндотип с высоким уровнем системного воспаления (CRPM, фактор некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкин 6 – ИЛ6, ИЛ17 и др.); эндотип с высоким уровнем локального воспаления (С1М, С3М, гиалуронан, эндостатин и др.) эндотип с активацией макрофагов и нейтрофилов (VEGF, MMP-3, TIMP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MCP-1)]; фенотип, обусловленный процессами

в субхондральной кости [эндотип с высокой костной резорбцией (альфа СТХ-1)]; фенотип, обусловленный старением [эндотип с высоким уровнем гликированных, окисленных и нитрированных аминокислот (глюкозепан, дитриозин)] [31].

DMOADs (disease-modifying osteoarthritis drugs) – модифицирующие течение ОА препараты

Сегодня крайне актуальна разработка, внедрение и оценка с позиций доказательной медицины эффективности и безопасности активных соединений, ключевым механизмом действия которых при ОА разной локализации является блокада структурных изменений в суставах с улучшением биологических, структурно-механических свойств и функции тканей сустава. Данную группу активных соединений относят к категории средств, применяемых при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов конечностей и позвоночника и модифицирующих заболевание, – DMOADs, которые также называют хондропротекторами [32]. Показана эффективность локальной инъекционной терапии с использованием лекарственных агентов, модифицирующих биологический ответ на клеточном уровне (эффект DMOAD-терапии) при фасеточном синдроме [33], что определяет целесообразность применения препаратов, обладающих хондропротекторным эффектом, при поражении дугоотростчатых суставов.

К данной группе препаратов относятся **глюкозамин сульфат (ГС), хондроитин сульфат (ХС) и неденатурированный коллаген II типа (НК-II)**. ГС и ХС являются двумя наиболее часто используемыми у пациентов для облегчения боли, связанной с ОА и БНЧС, фармаконутрицевтиками из группы DMOADs [34].

Как показал метаанализ данных, касающихся эффективности, ХС оказывает умеренное воздействие на боль и эффективно действует на функциональную активность в суставе при ОА КС [35]. ХС характеризуется благоприятными морфологическими эффектами на уровне суставного хряща при ОА, причем это влияние может быть признано клинически существенным [36, 37]. Согласно результатам сетевого метаанализа долгосрочных клинических исследований эффективности разных режимов терапии ОА, ХС оказывает существенное воздействие на изменение структуры хрящей КС [38]. Авторы клинических исследований показали, что ХС характеризуется хорошими показателями безопасности при использовании в различных дозах – от 800 до 1200 мг/сут; при этом они не отметили существенного отличия от плацебо по частоте нежелательных явлений (НЯ) [39–41]. Экспериментальное исследование оценки эффективности введения ХС и ГС внутрь МПД при боли в нижней части спины дискогенного генеза [42] показало их эффективность у 57% пациентов. При применении ГС и ХС отмечали уменьшение размеров грыжи МПД [43].

Авторы метаанализа восьми клинических исследований в России (n=771; средний возраст пациентов – 53,6±6,2 года) применения препарата Хондрогард®, содержащего активное вещество ХС (внутримышечно по 100 мг через день, при хорошей переносимости начиная с 4-й инъекции дозу увеличивали до 200 мг; курс лечения –

25–30 инъекций), в комплексной терапии ОА продемонстрировали, что препарат высокоочищенного ХС Хондрогард® является эффективным средством лечения ОА (статистически значимое снижение боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, индекса Лекена и всех составляющих суммарного индекса WOMAC) и обладает хорошим профилем безопасности [44].

Учитывая единство патогенеза дегенеративно-дистрофических процессов позвоночника (ОА фасеточных суставов, спондилоартрит) и крупных суставов, для терапии хронической неспецифической БНЧС применяют разные лекарственные формы ХС. А.Е. Барулин и О.В. Курушина показали эффективность применения ХС в составе препарата Хондрогард® в комплексной терапии болевых синдромов в области спины у пациентов в возрасте 35–55 лет, получавших традиционную лекарственную терапию. Авторы отметили снижение выраженности болевого синдрома на 3–4-е сутки лечения, увеличение подвижности пораженных суставов к 9–10-му дню при введении ХС [45].

При изучении эффективности высокоочищенного ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) у больных с БНЧС отмечалась большая степень снижения интенсивности болевого синдрома, тенденции к снижению выраженности тревоги и депрессии, нарушений сна и коморбидной фибромиалгии, ограничение риска хронизации и катастрофизации боли, наблюдались меньшее количество обострений болевого синдрома за 6 мес наблюдения, улучшение функционального состояния и жизнедеятельности, наличие структурно-модифицирующего действия на МПД и дегенеративно-дистрофические изменения в дугоотростчатых суставах, значительное улучшение физического и психического компонентов здоровья. Выявлены высокая общая удовлетворенность и безопасность терапии, включавшей использование Хондрогарда и мелоксикама. Эффекты Хондрогарда и мелоксикама оказались длительными и регистрировались на 6-й месяц наблюдения при отсутствии приема Хондрогарда, что свидетельствовало о сохранении влияния высокоочищенного ХС на патогенетические механизмы формирования БНЧС [46].

ГС изучали во многих клинических исследованиях, где авторы выявили его симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие. Результаты оценки ГС с применением GRADE-системы (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) доказали его преимущество по отношению пользы и риска терапии: степень рекомендаций – сильная, качество доказательств – умеренное [47].

Авторы систематизированного обзора 16 сравнительных контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) ГС и плацебо (13 РКИ), ГС и НПВП (3 РКИ) показали следующее: лечение ГС (15 РКИ) сопровождается уменьшением боли и улучшением функции суставов, сходными с таковыми при использовании других симптоматических препаратов (анальгетики, НПВП), а безопасность препарата при этом не отличается от таковой плацебо [48]. В литературе представлен опыт совместного применения комбинации ХС и ГС.

В исследовании А.В. Наумова и соавт. [49] оценивались эффективность и безопасность интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в течение 6 нед

при рецидивах хронической боли в суставах и спине у 70 пациентов с генерализованным ОА. Эффективное обезболивание при этом отмечено у 91,4% пациентов, интенсивность боли в суставах под влиянием ХС и ГС уменьшилась на 62%, в спине — на 69%, показатели качества жизни улучшились на 39% при отсутствии существенных НЯ.

Симптоматический эффект от применения ХС и ГС развивается через 8–12 нед после начала приема, структурно-модифицирующий эффект — при продолжительности лечения не менее 2 лет.

Для ХС и ГС характерен эффект последствия, продолжающийся в течение 2–4 мес после прекращения лечения [50].

Неденатурированный коллаген II типа. Самый распространенный компонент суставного хряща — коллаген, и его производные являются активными соединениями DMOAD. В последнее время фармаконутрицевтик НК-II применяется для профилактики ОА и нутритивной поддержки при этом заболевании [51, 52]. В РКИ продемонстрированы эффективность и безопасность НК-II при ОА КС [53, 54].

Известно, что НК-II улучшает функцию суставов у здоровых людей, подвергающихся интенсивным физическим упражнениям. Это действие НК-II было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в когорте здоровых добровольцев (n=55) с болью в КС после физической активности. НК-II в дозе 40 мг ежедневно принимали 27 исследуемых, плацебо — 28. У здоровых добровольцев после 4 мес приема НК-II наблюдались статистически значимое улучшение разгибания колена по сравнению с группой плацебо и увеличение времени до появления начального дискомфорта в суставах. Прием НК-II не вызывал НЯ [53].

D. Crowley и соавт. [54] сравнили эффективность и безопасность НК-II с комбинацией глюкозамина и хондроитина при лечении ОА КС (n=52). В исследовании 26 пациентов получали НК-II, который при приеме в течение 3 мес оказался более эффективным по сравнению с комбинацией глюкозамина и хондроитина: оценка по индексу WOMAC снизилась на 33% по сравнению с 14% в контрольной группе, также было отмечено статистически значимое улучшение показателей индекса WOMAC через 1, 2 и 3 мес (p<0,005 для всех трех временных точек), тогда как комбинация глюкозамина и хондроитина — только через 1 мес (p<0,005) и 2 мес (p<0,5); оценка боли по ВАШ снизилась на 40% в группе НК-II по сравнению с 15,4% в контрольной группе, отмечалось дальнейшее значительное снижение боли по ВАШ через 2 и 3 мес (p<0,05 в обе временные точки), тогда как комбинация глюкозамина и хондроитина показала значимое улучшение только через 1 мес (p<0,05); оценка функционального индекса Лекена снизилась на 20% в группе НК-II по сравнению с 6% в другой группе. Прием НК-II сопровождался значительным повышением уровня повседневной активности, что указывает на улучшение качества жизни. Между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий в отношении НЯ. В данном исследовании, как и в большинстве проведенных ранее, не отмечено случаев лекарственных взаимодействий, что обеспечивает возможность применения представителей DMOAD у полиморбидных пациентов, нуждающихся в одновременном приеме большого количества лекарственных препаратов.

Систематический обзор эффективности и безопасности биологически активных добавок, используемых при ОА суставов кисти, КС или тазобедренного сустава, включавший 69 рандомизированных клинических исследований (11 586 участников) и 20 дополнительных исследований, показал, что НК-II значимо снижает боль в суставе в среднесрочной перспективе. Указывается на возможность профилактического применения НК-II при ОА [55].

Таким образом, на сегодняшний день накоплена большая доказательная база, демонстрирующая эффективность и безопасность как отдельно ХС, ГС и НК-II, так и их комбинации, обладающей синергизмом. Именно такая комбинация активных веществ включена в новый фармаконутрицевтик — Хондрогард®ТРИО. Для проявления эффектов длительность приема Хондрогард®ТРИО должна составлять не менее 2 мес (3–4 мес).

Новая фармаконутрицевтическая композиция Хондрогард®ТРИО

Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО [свидетельство о государственной регистрации продукции № АМ.01.06.01.003.Р.000220.10.22 от 19.10.2022; владелец товарного знака Хондрогард®ТРИО — ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; свидетельство на товарный знак (знак обслуживания) №831357 от 20.02.2021; производство ООО «Артлайф» Россия] содержит в своем составе ХС 1200 мг + ГС 1500 мг + НК-II 40 мг, которые обладают активностью в отношении ключевых звеньев патологического процесса при ОА. Существенным в этом новом фармаконутрицевтике является его сбалансированный состав, который предусматривает содержание указанных компонентов в оптимальном соотношении, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов, а также новый иммуномодулирующий эффект на уровне тканевой сустава.

ГС является компонентом фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО, так как обладает быстрым анальгетическим и противовоспалительным эффектом, замедляет прогрессирование дегенеративных процессов в суставах, позвоночнике и околопозвоночных мягких тканях, ограничивает активность нейродегенеративных процессов. Основными фармакологическими эффектами ГС являются активация синтеза протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и около 40 регуляторных белков на внутриклеточном уровне, которые принимают участие в восстановлении структуры синовиальной и хрящевой ткани сустава, контроле образования суставной жидкости [56, 57]. ГС оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования транскрипции внутрь клеточного ядра транскрипционного фактора NF-κB (ядерный фактор κB), посредством связывания с центральным таргетным белком — рецептором CD44 со снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β), а также за счет блокады экспрессии гена циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), кодирующего фермент ЦОГ-2 [58, 59].

ХС, второй компонент фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО, — высокомолекулярный мукополисахарид, являющийся дополнительным субстратом для образования хрящевого матрикса. ХС нормализует обмен веществ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гиалуро-

на, коллагена II типа, способствует регенеративным процессам в суставном хряще, суставной сумке, поддержанию вязкости синовиальной жидкости. Фармакологические эффекты появляются вследствие связывания ХС с пятью мембранными рецепторами (TLR4, CD44, CD97, ICAM1, интегринами), что приводит к существенному снижению ядерной транслокации транскрипционного фактора NF-κB, уменьшению активности свободнорадикального окисления, снижению активности провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β), увеличению синтеза коллагена, что выражается в пролонгированном противовоспалительном и болеутоляющем действии. При систематическом применении замедляется прогрессирование ОА, уменьшается выраженность болевого синдрома и снижается потребность в применении НПВП [60, 61].

НК-II, третий компонент фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО, — это натуральный ингредиент, содержащий гликозилированный НК-II. Авторы клинических исследований показали, что небольшие дозы НК-II положительно влияют на состояние суставов при ОА [52, 54]. Т. Tong и соавт. [62], используя модель коллаген-индуцированного артрита *in vivo*, продемонстрировали, что прием микрограммов НК-II значительно снижает уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, потенциально способствуя снижению как риска развития, так и тяжести течения ОА.

После перорального введения эпитопы НК-II взаимодействуют с лимфоидной тканью кишечника (англ. Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT) в двенадцатиперстной кишке, индуцируют оральную толерантность к антигенам и снижают выраженность повреждающего действия Т-лимфоцитов на хрящевую ткань. Небольшие дозы перорального гликозилированного НК-II представляют собой активные эпитопы с правильными трехмерными структурами для GALT, что помогает сформировать иммунную толерантность при ОА [63].

НК-II улучшает функцию суставов у здоровых людей, подвергающихся интенсивным физическим нагрузкам. Данное наблюдение, если рассматривать его в контексте нормальной физиологии хондроцитов, предполагает, что активированные Т-регуляторные клетки, специфичные для НК-II, действуют в месте перенапряжения КС, где высвобождение противовоспалительных цитокинов — ИЛ10 и трансформирующего фактора роста β — уменьшает интенсивность катаболических изменений, вызванных напряженной нагрузкой [64, 65]. Более того, ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β, продуцируемые Т-регуляторными клетками, могут смещать баланс Т-лимфоцитов в КС в сторону Th2-клеток [66], которые способствуют выработке ИЛ4 и дополнительно сдвигают метаболизм хондроцитов в сторону увеличения синтеза ими ЭЦМ.

Таким образом, новый комбинированный фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО (ХС 1200 мг + ГС 1500 мг + НК 40 мг) может быть применен для стимуляции регенерации и замедления дегенерации хрящевой ткани, образования новых коллагеновых волокон и коррекции локального иммунного статуса в суставах и позвоночнике у пациентов с ОА разной локализации и для улучшения функционального состояния опорно-двигательного аппарата у различных групп пациентов, в том числе после травм и физических нагрузок высокой интенсивности, с учетом анализа механизма действия и фармакологиче-

ских эффектов каждого из активных соединений, входящих в его состав.

Мощная доказательная база данных об эффективности и безопасности применения компонентов, входящих в состав комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО (ХС, ГС и НК-II), в многочисленных клинических рандомизированных и обсервационных исследованиях является основой для принятия решения о включении этого нового фармаконутрицевтика в алгоритмы ведения пациентов с ОА и неспецифической БНЧС, вызванной ОА фасеточных суставов, с целью профилактики и вспомогательной DMOADs-терапии.

Достоинства новой фармацевтической композиции Хондрогард®ТРИО: принципы и режимы применения, ожидаемые преимущества для врача и для пациента

Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО разработан с учетом современных данных о биологических свойствах его компонентов, механизмах действия, фармакокинетических параметрах и результатов анализа проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины исследований по оценке эффективности и безопасности применения отдельных его компонентов.

Предполагаемый эффект фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов конечностей и позвоночника может быть связан с синергическим действием данных компонентов, обладающих разными механизмами действия (рис. 1).

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 CD44-рецептора, что приводит к ингибированию NF-κB. ГС действует по тому же механизму и, дополнительно, модулирует гликозаминирование белков протеома человека. Экстракты НК-II воздействуют на аутоиммунный компонент заболевания хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствуют снижению активности провоспалительных цитокинов и простагландинов (см. рис. 1).

Предлагаемая комбинированная фармаконутрицевтическая композиция расширила арсенал фармацевтических композиций на основе глюкозамина, хондроитина и коллагена. В ней оптимизирован состав активных компонентов и за счет этого повышена эффективность болезнью-модифицирующего действия: в составе нет гидролизованного коллагена (используется только НК-II) и нет глюкозамина гидрохлорида (используется ГС); количественные показатели активных компонентов соответствуют суточным потребностям организма в этих веществах: ГС — 1500 мг (в пересчете на чистый глюкозамин — 900 мг); ХС — 1200 мг; НК-II — 40 мг.

Проведенный в процессе разработки Хондрогард®ТРИО анализ исследований показал возможность объединения указанных трех компонентов в один фармаконутрицевтик в количествах, рекомендованных в качестве необходимых суточных доз (норм потребления). Несовместимости компонентов не отмечено, фармаконутрицевтик соответствует всем необходимым требованиям, установленным для БАД, он стабилен, имеет срок хранения 2 года.

Для поддержания здоровья опорно-двигательной системы человека предполагается применение нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО в количестве одного порошка-саше однократно в сутки общим курсом от 2 мес. Перед приемом содержимое пакета-саше растворяют в 100–150 мл теплой воды (40 °С) и затем принимают внутрь.

Ожидаемый положительный эффект и начальные проявления структурно-модифицирующего эффекта от применения Хондрогард®ТРИО развиваются через 6–8 нед после начала приема, для появления структурно-модифицирующего действия активных соединений продолжительность приема препаратов из группы DMOADs должна составлять не менее 2 лет. В отличие от НПВП, активные компоненты Хондрогард®ТРИО обладают эффектом последействия после прекращения приема в течение 2–4 мес. Еще одним преимуществом приема Хондрогард®ТРИО может стать возможность снижения дозы НПВП и потенциальное снижение частоты НЯ, связанных с их применением [68], что будет изучено в дальнейших исследованиях.

В начале терапии, для повышения биодоступности и достижения более быстрого симптоматического эффекта, препараты на основе ХС могут назначаться парентерально: курс парентеральной формы высокоочищенного ХС в препарате Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), согласно медицинской инструкции – в виде внутримышечных или внутрисуставных инъекций, с последующей поддержкой достигнутого хондропротективного эффекта с помощью применения комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО.

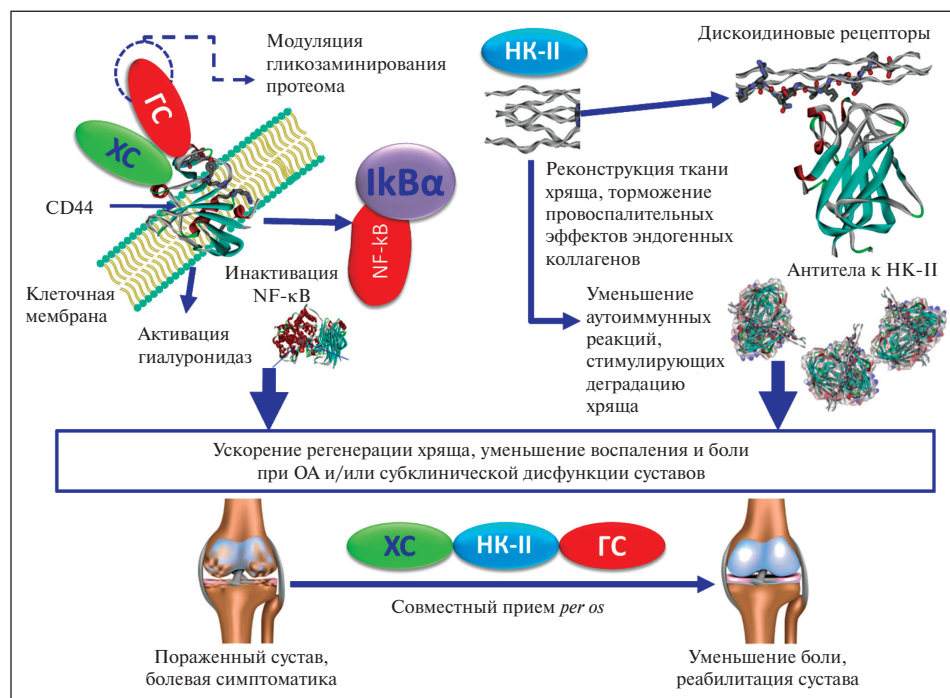


Рис. 1. Синергизм экзогенных ХС, ГС и НК-II в ткани суставного хряща [67]¹

Fig. 1. Synergism of exogenous chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen in articular cartilage tissue [67]

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

Хондрогард®ТРИО может применяться для профилактики, для защиты суставов и улучшения их состояния при повышенной физической нагрузке, обусловленной процессами ремоделирования суставного ЭЦМ [74–76]. О причинно-следственной связи боли и скованности в суставах после физических нагрузок свидетельствуют данные ряда исследований, выявивших роль провоспалительных цитокинов в ремоделировании суставного ЭЦМ у здоровых субъектов в условиях интенсивных тренировок [77].

Таким образом, новая фармаконутрицевтическая композиция Хондрогард®ТРИО соответствует следующим требованиям: содержит не более трех активных ингредиентов; каждый активный ингредиент присутствует в эффективной и безопасной дозе, позволяющей получать желаемый потенцирующий эффект компонентов.

Ожидаемым преимуществом приема многокомпонентного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО является высокая приверженность приему при обеспечении максимальной эффективности комплексной вспомогательной профилактики и поддержания эффекта предшествующей терапии, достигнутой при применении парентерального ХС (курс парентеральной формы высокоочищенного ХС в препарате Хондрогард®).

Место фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО в интегрированных мультидисциплинарных алгоритмах ведения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (БНЧС, ОА крупных суставов, боль при избыточной нагрузке после физических упражнений)

На рис. 2 представлено место применения симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSAOA) / DMOADs на этапах интегрированного алгоритма ведения пациента с ОА КС в реальной клинической практике, адаптированного из проекта «Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (для специалистов первичного звена: врач-терапевт, врач общей практики)» (2022) [69], а также с учетом данных доказательной медицины об эффективности и безопасности применения терапии DMOADs (см. выше).

В таблице представлены разработанные режимы приема фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО пациентами с ОА КС в медицинских учреждениях с возможностью выполнения фено- и эндотипирования заболевания.

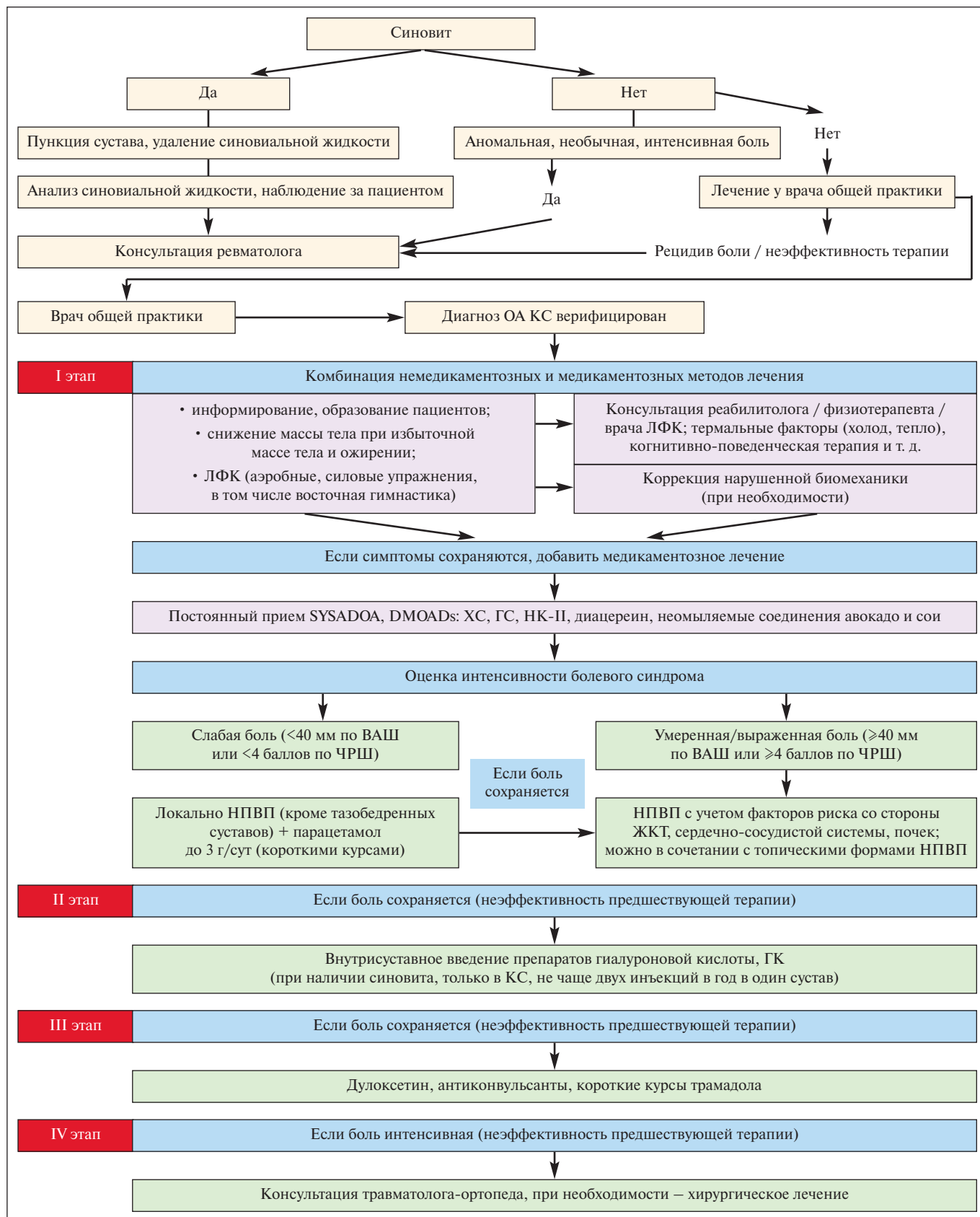


Рис. 2. Препараты SYSADOA/DMOADs на этапах реализации алгоритма ведения пациента с ОА КС в реальной клинической практике. ЛФК – лечебная физкультура; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ГК – глюкокортикоиды
 Fig. 2. SYSADOA/DMOADs at the stages of implementation of the algorithm for managing a patient with knee OA in real clinical practice

Режимы приема фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО пациентами с ОА КС в медицинских учреждениях с возможностью выполнения фено- и эндотипирования заболевания

Treatment regimens of pharmacnutraceutical Chondroguard®TRIO for patients with knee OA in medical institutions with the possibility of pheno- and endotyping of the disease

Фенотипы ОА [31]	Связанный с ОА эндотип [31]	Предлагаемый режим приема препарата Хондрогард®ТРИО			
		пациенты с ОА	пациенты с ОА и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, ХБП при СКФ <30 мл/мин, перенесенными операциями на сосудах, старческой астенией	пациенты с ОА и рутинными сложностями для выполнения внутримышечных инъекций	пациенты с ОА, длительно принимающие пероральные формы ХС и/или ГК
<i>Немедикаментозные методы терапии: комплексы лечебных упражнений, ортопедические приспособления и средства для ходьбы, повышение активности, психотерапия (формирование позитивных копинг-стратегий)</i>					
<i>Оценить вероятность наличия невропатической боли (при выявлении паттернов невропатии назначить соответствующую терапию), психогенный компонент боли, признаки центральной сенситизации, катастрофизацию боли (рассмотреть возможность назначения трициклических антидепрессантов или дулоксетина), рассмотреть необходимость консультации ортопеда</i>					
Фенотип, обусловленный травмой	Эндотип с высоким распадом агрегкана	Парентеральная форма ХС + пероральный прием Хондрогард®ТРИО.	Парентеральная форма ХС + пероральный прием Хондрогард®ТРИО.	Пероральный прием Хондрогард®ТРИО.	Парентеральная форма ХС + пероральный прием Хондрогард®ТРИО.
Метаболический фенотип	Эндотип с высоким уровнем ацилкарнитинов и низким уровнем карнитина Эндотип с низким уровнем ацилкарнитинов и высоким уровнем карнитина	Курсовое назначение НПВП со стимулирующим действием на суставной хрящ (целекоксиб, мелоксикам и др.).	При отсутствии синовита – в/с введение гиалуроновой кислоты. При наличии синовита – в/с введение ГК. Консультация ортопеда	Рассмотреть возможность назначения местных или системных форм НПВП со стимулирующим действием на суставной хрящ (целекоксиб, мелоксикам и др.)	или перевести на прием комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО. Рассмотреть возможность назначения местных или системных форм НПВП со стимулирующим действием на суставной хрящ (целекоксиб, мелоксикам и др.)
Фенотип, обусловленный клеточной активностью в хряще	Эндотип с низким уровнем формирования суставного хряща (РІАНР, РІВНР) Эндотип, включающий профиль с пролиферацией хондроцитов, регипертрофическими хондроцитами, хондроцитами волокнистого хряща, эффекторными хондроцитами, регуляторными хондроцитами, гомеостатическими хондроцитами	При отсутствии синовита – в/с введение гиалуроновой кислоты. При наличии синовита – в/с введение ГК			
Воспалительный фенотип	Эндотип с высоким уровнем системного воспаления (CRPM, ФНОα, ИЛ6, ИЛ17 и др.) Эндотип с высоким уровнем локального воспаления (С1М, С3М, гиалуронан, эндостатин и др.) Эндотип с активацией макрофагов и нейтрофилов (VEGF, MMP-3, TIMP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MCP-1)				
Фенотип, обусловленный процессами в субхондральной кости	Эндотип с высокой костной резорбцией (αСТХ-1)				
Фенотип, обусловленный старением	Эндотип с высоким уровнем гликированных, окисленных и нитрированных аминокислот (глюкозепан, дитириозин)				

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; в/с – внутрисуставной; ГК – глюкокортикоиды; РІАНР – N-концевой пропептид коллагена ІА; РІВНР – N-концевой пропептид коллагена ІВ; CRPM – метаболит С-реактивного белка, образующийся в процессе деградации матриксными металлопротеиназами; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3; TIMP-1 – ингибитор 1 тканевого ингибитора металлопротеиназы; sICAM-1 – растворимая внутриклеточная молекула адгезии 1; sVCAM-1 – растворимая сосудистая молекула клеточной адгезии 1; MCP-1 – белок 1 хемоаттракции моноцитов; С1М – неопитопы коллагена І типа, образующиеся в процессе деградации матриксными металлопротеиназами; С3М – неопитопы коллагена ІІІ типа, образующиеся в процессе деградации матриксными металлопротеиназами; αСТХ-1 – альфа С-концевой телопептид коллагена І типа.

РЕЗОЛЮЦИЯ

1. Учитывая широкую распространенность и высокую социальную значимость дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы, появление новых препаратов и фармаконутрицевтиков из группы DMOADs остается высоко востребованным для практической медицины.
2. Препараты из группы DMOADs (Disease-Modifying OsteoArthritis Drugs) являются препаратами базисной терапии и рекомендованы на старте терапии и на всех последующих этапах лечения пациентов с ОА.
3. Новый комбинированный фармаконутрицевтик из группы DMOADs Хондрогард®ТРИО содержит активные компоненты (ГС – 1500 мг, ХС – 1200 мг, НК-II – 40 мг), эффективность и безопасность применения которых при ОА доказаны в большом количестве интервенционных и обсервационных исследований, а также в систематическом обзоре и метаанализе.
4. Хондрогард®ТРИО может быть рекомендован:
 - для поддержания дальнейшего эффекта предшествующей терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, достигнутого при применении парентерального ХС (курс терапии с помощью парентеральной формы высокоочищенного ХС в препарате Хондрогард®, длительность курса – согласно инструкции по медицинскому применению);
 - на ранних стадиях развития ОА, с целью улучшения метаболических процессов в суставном хряще;
 - в периоперационном периоде при выполнении эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей с целью защиты суставного хряща здоровых суставов контралатеральной нижней конечности в условиях повышенной функциональной нагрузки;

- при обострениях хронической боли в спине и суставах при ОА, особенно у пациентов пожилого возраста и с сопутствующей патологией (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, печени и пр.);
 - с профилактической целью у лиц, не имеющих ОА, но испытывающих болевые ощущения в суставах на фоне интенсивных физических нагрузок.
5. Последовательный режим применения хондропротекторов, включающий предшествующую терапию препаратом Хондрогард® (парентеральная форма) с последующим применением фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО, особенно рекомендован пациентам с абсолютными и относительными противопоказаниями к назначению НПВП.
 6. Хондрогард®ТРИО выпускается в удобной форме порошка-саше для перорального приема, что повышает приверженность пациентов курсовому приему данного фармаконутрицевтика.

Таким образом, представленные в настоящей резолюции мультидисциплинарного экспертного совета результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований активных компонентов нового комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО в форме порошка-саше для перорального приема, описанных в релевантной научной литературе, позволяют заключить, что данный фармаконутрицевтик эффективен и безопасен для профилактики дегенеративных процессов и улучшения метаболизма хрящевой ткани. Результаты экспериментальных и клинических исследований и длительный опыт практического применения активных компонентов (ХС, ГС, НК-II) комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО позволяют считать благоприятным соотношение возможной пользы и потенциального риска его применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
2. Leifer V, Katz J, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:10–6. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.007
3. Felson D. The epidemiology of knee osteoarthritis: Results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:42–50. doi: 10.1016/0049-0172(90)90046-i
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология*. 2019;13(4):11–7. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–7. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 (In Russ.)].
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (In Russ.)].
6. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, Hirsch R. Osteoarthritis: newinsights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016
7. Pal C, Singh P, Chaturvedi S, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Indian J Orthop*. 2016;50:518–22. doi: 10.4103/0019-5413.189608
8. Iagnocco A. Chapter 14 – Osteoarthritis. In: Wakefield RJ, D'Agostino MA, editors. *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2010; P. 165–80. ISBN 978-1-4377-0127-2
9. Bagi C, Berryman E, Teo S, Lane N. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):2080–90. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013. Epub 2017 Sep 6.
10. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697–707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
11. Camarero-Espinosa S, Rothen-Rutishauser B, Foster EJ, Weder C. Articular cartilage: from formation to tissue engineering. *Biomater Sci*. 2016 May 26;4(5):734–67. doi: 10.1039/c6bm00068a. Epub 2016 Feb 29.
12. The Global Burden of Low Back Pain. IASP, 2021. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/the-global-burden-of-low-back-pain>
13. Wu A, March L, Zheng X, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020 Mar;8(6):299. doi: 10.21037/atm.2020.02.175
14. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва; 2010. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine [Backache]*. Moscow; 2010. 368 p. (In Russ.)].
15. Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017 Apr 3;206(6):268–73. doi: 10.5694/mja16.00828
16. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Библиотека практического врача. Серия «Неврология». Москва: МЕДпресс-информ; 2018.

- [Parfenov VA, Isaykin AI. *Boli v poyasnichnoy oblasti. Biblioteka prakticheskogo vracha. Seriya "Nevrologiya"* [Pain in the lumbar region. Library of the practical doctor. Series "Neurology"]. Moscow: MEDpress-inform; 2018 (In Russ.).]
17. 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). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.).]
 18. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Nov.
 19. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
 20. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.).]
 21. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444
 22. Sayed D, Grider J, Strand N, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Evidence-Based Clinical Guideline of Interventional Treatments for Low Back Pain. *J Pain Res*. 2022 Dec 6;15:3729-832. doi: 10.2147/JPR.S386879. eCollection 2022.
 23. Давыдов О, Павлова Л, Жуков Е. Фасеточный синдром. *Врач*. 2015;26(10):8-14. [Davydov O, Pavlova L, Zhukov E. Facet syndrome. *Vrach*. 2015;26(10):8-14 (In Russ.).]
 24. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Загородный НВ и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-anamnestических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):7-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158 [Torshin IYu, Lila AM, Zagorodny NV, et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):7-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158 (In Russ.).]
 25. Knoop J, van der Leeden M, Thorstenson CA, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1535-42. doi: 10.1002/acr.20571
 26. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):1926-41. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.009. Epub 2017 Aug 25.
 27. Van Spil WE, Bierma-Zeinstra SMA, Deveza LA, et al. A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research. *Arthritis Res Ther*. 2020 Mar 20;22(1):54. doi: 10.1186/s13075-020-2143-0
 28. Widera P, Welsing PMJ, Ladel C, et al. Multi-classifier prediction of knee osteoarthritis progression from incomplete imbalanced longitudinal data. *Sci Rep*. 2020 May 21;10(1):8427. doi: 10.1038/s41598-020-64643-8
 29. Bowes MA, Kacena K, Alabas OA, et al. Machine-learning, MRI bone shape and important clinical outcomes in osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr;80(4):502-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217160. Epub 2020 Nov 13.
 30. Lazzarini N, Runhaar J, Bay-Jensen AC, et al. A machine learning approach for the identification of new biomarkers for knee osteoarthritis development in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):2014-21. doi: 10.1016/j.joca.2017.09.001. Epub 2017 Sep 9.
 31. Luo Y, Samuels J, Krasnokutsky S, et al. A low cartilage formation and repair endotype predicts radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Traumatol*. 2021 Mar 9;22(1):10. doi: 10.1186/s10195-021-00572-0
 32. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Jul 6;15:2921-45. doi: 10.2147/DDDT.S295224
 33. DePalma MJ, Ketchum JM, Queler ED, Trussell BS. Prospective pilot study of painful lumbar facet joint arthropathy after intra-articular injection of hylan G-F 20. *PM R*. 2009 Oct;1(10):908-15. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.09.008
 34. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753
 35. 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. Epub 2019 Mar 16.
 36. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255
 37. Сарвилина ИВ, Минасов ТБ, Лиля АМ и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *PMJ*. 2022;(7):7-16. [Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM, et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ*. 2022;(7):7-16 (In Russ.).]
 38. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319
 39. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
 40. Wandel P, Juni B, Tendal E, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675
 41. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007 Feb;47(1):78-83. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.07.004. Epub 2006 Aug 30.
 42. Klein RG, Eck BC, O'Neill CW, et al. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J*. 2003 May-Jun;3(3):220-6. doi: 10.1016/s1529-9430(02)00669-1
 43. Van Blitterswijk WJ, van de Nes JC, Wuisman PI. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report. *BMC Complement Altern Med*. 2003 Jun 10;3:2. doi: 10.1186/1472-6882-3-2. Epub 2003 Jun 10.
 44. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066.30 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388-99. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066.30 (In Russ.).]
 45. Барулин АЕ, Курушина ОВ. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *PMJ*. 2013;21(30):1543-45. [Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy back pain. *RMJ*. 2013;21(30):1543-45 (In Russ.).]
 46. Сарвилина ИВ, Данилов АВ. Сравнительный анализ применения симптоматических препаратов замедленного действия, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, у пациентов с неспецифической болью пояснично-крестцовой локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):81-96. doi: 10.17116/jnevro202312301181 [Sarvilina IV, Danilov AV. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):81-96. doi: 10.17116/jnevro202312301181 (In Russ.).]
 47. Bruyere O, Burtel N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165
 48. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2
 49. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО, Прокофьева ЮС. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *PMJ*. 2018;4(11):47-54.

- [Naumov AV, Sharov MN, Khovavosa NO, Prokofieva YuS. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ*. 2018;4(II):47-54 (In Russ.)].
50. Сарвилина ИВ, Ли́ла АМ, Громова ОА. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *PMЖ*. 2023;(2):44-50. [Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *RMJ*. 2023;(2):44-50 (In Russ.)].
51. 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.
52. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int J Res Orthop*. 2018;4:684-9. doi: 10.18203/issn.2455-4510
53. Lugo J, Saiyed Z, Lau F, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10:48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48
54. Crowley D, Lau F, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312
55. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z
56. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(4):76-80. doi: 10.14412/1995-4484-2005-622 [Arwenfeld M. New data about glucosamin sulphate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;4(4):76-80. doi: 10.14412/1995-4484-2005-622 (In Russ.)].
57. Register J, Rovati L, Deroisy R, et al. Glucosamine sulfate slows-down osteoarthritis progression in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized double-blind placebo-controlled, prospective 3-year trials. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl 1):60.
58. Chan PS, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005 Nov;66(11):1870-6. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1870
59. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325
60. Monfort J, Pelletier JP, Garcia-Giralt N, Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):735-40. doi: 10.1136/ard.2006.068882. Epub 2007 Jul 20.
61. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S7-11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015. Epub 2010 Apr 27.
62. Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*. 2010 May;59(5):369-77. doi: 10.1007/s00011-009-0109-4. Epub 2009 Oct 28.
63. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1997 Jul;18(7):335-43. doi: 10.1016/s0167-5699(97)01053-0
64. Shek PN, Shephard RJ. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998 May;76(5):589-97. doi: 10.1139/cjpp-76-5-589
65. Müller RD, John T, Kohl B, et al. IL-10 overexpression differentially affects cartilage matrix gene expression in response to TNF-alpha in human articular chondrocytes in vitro. *Cytokine*. 2008 Dec;44(3):377-85. doi: 10.1016/j.cyto.2008.10.012. Epub 2008 Nov 20.
66. Van Meegeren ME, Roosendaal G, Jansen NW, et al. IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-induced cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jul;20(7):764-72. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.002. Epub 2012 Apr 11.
67. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла 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):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130 [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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130 (In Russ.)].
68. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард® у пациентов с остеоартрозом. *PMЖ*. 2013;32:1624. [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Efficacy, tolerability and safety study of Chondrogard® in patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2013;32:1624 (In Russ.)].
69. Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (для специалистов первичного звена: врач-терапевт, врач общей практики): Проект. Москва: Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация ревматологов России; 2022. Доступно по ссылке: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Рекомендации%20RNMOT%20OA_30082022.pdf (дата обращения 16.04.2023). [Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu pervichnogo osteoartrita (dlya spetsialistov pervichnogo звена: vrach-terapevt, vrach obshchey praktiki): Proekt]. Moscow: Russian Scientific Medical Society of Therapists, Russian Association of Rheumatologists; 2022. Available from: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Recommendations%20RNMOT%20OA_30082022.pdf (accessed 16.04.2023) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.04.2023/14.04.2023/18.04.2023

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.